



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ
UNIDAD DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
FACULTAD DE ENFERMERÍA
MAESTRÍA EN SALUD PÚBLICA



Estudio longitudinal para identificar factores asociados a la conversión y reversión del quantiferón y la tuberculina en contactos cercanos a pacientes con tuberculosis pulmonar en el estado de Zacatecas

Tesis

Para obtener el grado de Maestra en Salud Pública

PRESENTA

Q.F.B. Diana Lizeth Medina Jasso

DIRECTOR DE TESIS

Dr. Joel Monárrez Espino

CO-DIRECTORA

Dra. Carmen Judith Serrano Escobedo

San Luis Potosí, S.L.P.

Septiembre de 2014



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ
UNIDAD DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
FACULTAD DE ENFERMERÍA
MAESTRÍA EN SALUD PÚBLICA



**Estudio longitudinal para identificar factores asociados a conversión y
reversión del quantiferon y la tuberculina en contactos cercanos a pacientes
con tuberculosis pulmonar en el estado de Zacatecas**

Tesis

Para obtener el grado de Maestra en Salud Pública

PRESENTA

Q.F.B. Diana Lizeth Medina Jasso

DIRECTOR DE TESIS

Joel Monárrez Espino

Dr. Joel Monárrez Espino

CO-DIRECTORA

Carmen Judith Serrano

Dra. Carmen Judith Serrano Escobedo

San Luis Potosí, S.L.P.

13 de Septiembre de 2014



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ
UNIDAD DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
FACULTAD DE ENFERMERÍA
MAESTRÍA EN SALUD PÚBLICA



**Estudio longitudinal para identificar factores asociados a conversión y
reversión del quantiferon y la tuberculina en contactos cercanos a pacientes
con tuberculosis pulmonar en el estado de Zacatecas**

Tesis

Para obtener el grado de Maestra en Salud Pública

PRESENTA

Q.F.B. Diana Lizeth Medina Jasso

SINODALES

Dra. Paola Algara Suárez

Presidenta

Dra. María Judith Rios Lugo

Secretaría

Dr. Joel Monárrez Espino

Vocal

Firma

Firma

Firma

San Luis Potosí, S.L.P.

13 de Septiembre de 2014

RESUMEN

Introducción. El quantiferon (QFT-IT) y la tuberculina (PPD) diagnostican tuberculosis (TB) latente. No obstante, se han reportado altas tasas de conversión y reversión en estudios de seguimiento, lo que complica su interpretación.

Objetivo. Identificar factores asociados a la conversión y reversión del QFT-IT y PPD empleando puntos de corte convencional (C) y *borderline* (BL) en contactos cercanos a pacientes con TB pulmonar en muestras seriadas. **Metodología.** Se analizó una cohorte de 155 contactos cercanos adultos de 49 pacientes con TB pulmonar, reportados entre el 2008-2010 por la Secretaría de Salud de Zacatecas. Se revisó información sociodemográfica, datos constitucionales, de exposición, medidas basales y seriadas (12 y 18 meses) de PPD (mm) y QFT-IT (UI/mL). Conversión se definió para QFT-IT, C de <0.35 a ≥ 0.35 y BL de <0.35 a >0.70 ; para PPD, C de <5 a ≥ 5 y de <10 a ≥ 10 , y BL de <5 a >10 . Reversión se definió como QFT-IT de ≥ 0.35 a <0.35 (C) o de ≥ 0.35 a <0.20 (BL); para PPD, de ≥ 5 a <5 , de ≥ 10 a <10 (C), o de ≥ 5 a <4 (BL). Se empleó regresión logística multinomial para identificar factores asociados, con no cambio en resultado seriado (referencia), conversión o reversión como categorías de la variable dependiente. **Resultados:** 135 y 112 contactos fueron seguidos hasta los 12 y 18 meses. Se encontraron altas tasas de conversiones y reversiones que disminuían al usar criterio BL. Ningún factor se asoció consistentemente a la probabilidad de convertir o revertir en los periodos. **Conclusión:** No fue posible identificar factores relacionados con la conversión y reversión de QFT-IT o PPD en muestras seriadas.

Palabras clave: interferón gamma, tuberculosis latente, tuberculina.

ABSTRACT

Introduction: QuantiFERON (QFT-IT) and tuberculin (TST) diagnose latent tuberculosis (TB). However, high rates of conversion and reversion have been reported when using serial samples, which complicate their interpretation.

Objective: To identify factors associated with conversion and reversion of QFT-IT and TST using conventional (C) and borderline (BL) cut-offs among close contacts of patients with pulmonary TB using serial samples. **Methodology:** A cohort of 155

close adult contacts of 49 index cases with pulmonary TB, reported between 2008 and 2010 by the Ministry of Health in Zacatecas, was analyzed. Socio-demographic, constitutional and exposure data was collected, and baseline and follow-up measures of TST (in mm) and QFT-IT (IU/mL) were taken at 12 and 18 months. Conversion was defined using the following cut-offs: for QFT-IT, C from <0.35 to ≥ 0.35 , and BL from <0.35 to >0.70 ; for TST, C from <5 to ≥ 5 , and from <10 to ≥ 10 , and BL from <5 to >10 . Reversion was defined as QFT-IT from ≥ 0.35 to <0.35 (C) or from ≥ 0.35 to <0.20 (BL); for TST, from ≥ 5 to <5 , from ≥ 10 to <10 (C), or from ≥ 5 to <4 (BL). Multinomial logistic regression was used to identify associated factors using no change in the serial result (reference), conversion, or reversion as categories of the dependent variable. **Results:** 135 and 112 contacts were followed for 12 and 18 months, respectively. Never factor was consistently associated with the probability of converting or reverting using QFT-IT or TST in either period. **Conclusion:** It was not possible to identify factors associated with the conversion and reversion of QFT-IT or TST in serial samples.

Key words: QFT-IT, latent TB, TST.

A Dios por darme la dicha de seguir creciendo personal y profesionalmente.

A mis hijos que son mi motor diario, mi fuente de inspiración y mi lucha constante.

A mi esposo, por su apoyo, paciencia y por estar siempre a mi lado.

*A mis padres, por los valores inculcados base de mis logros y por sembrar en mí
la capacidad de luchar.*

Primeramente, doy gracias a Dios, por nunca soltarme de su mano, por su guía, por darme la dicha de seguir creciendo y poner en mi camino los medios que me ayudaron a lograr esta meta.

Gracias a mis hijos por su comprensión y tiempo diario compartido, a mi esposo por su paciencia y su ánimo inagotable que me impulsan a lograr lo que me propongo.

A mis padres por la educación y los valores inculcados en mi persona, que me han ayudado a caminar sobre tierra firme. A mis hermanos por sus porras constantes y su apoyo incondicional. A mis compañeros, por enriquecerme con sus conocimientos y experiencias.

Agradezco al Dr. Joel Monárrez Espino, por su correcta guía y por compartir sus conocimientos, al personal de la Unidad Médica de Investigación del IMSS, Zacatecas, por las facilidades otorgadas, especialmente a la Dra. Carmen Judith Serrano Escobedo, por abrirme las puertas en su línea de investigación así como por su asesoría, consejos y apoyo para la realización de esta tesis.

A cada uno de los profesores que estuvieron presentes en la formación de esta séptima generación de salubristas, especialmente al Ing. Dario Gaytán y a la Dra. Luz Ma. Tejada Tayabas por su acertada asesoría.

A todas las personas que me apoyaron
y que forman parte de mi vida.... a ustedes infinitas gracias.

ÍNDICE	Página
Resumen	i
Abstract.....	ii
Dedicatorias	iii
Agradecimientos	iv
Índice	v
Índice de gráficas	ix
Índice de tablas	xi
Índice de figuras.....	xii
INTRODUCCIÓN	1
I. JUSTIFICACIÓN.....	3
II. MARCO TEÓRICO	7
2.1. Agente causal de la tuberculosis.....	7
2.2. Reservorio y fuente de infección	7
2.3. Mecanismo de transmisión.....	7
2.4. Factores de riesgo	9
2.4.1 Contactos cercanos	9
2.5. Respuesta inmune al Mycobacterium tuberculosis	9
2.6. Tuberculosis pulmonar activa.....	11
2.6.1. Diagnóstico	11
2.6.1.1. Baciloscopía.....	11
2.6.1.3. Cultivo	12
2.6.2. Tratamiento	12
2.7. Tuberculosis latente	13
2.7.1. Diagnóstico	14
2.7.1.1. Prueba cutánea de tuberculina	14
2.7.1.2. Ensayos de liberación del IFN- γ	16
2.7.2. Tratamiento	17
2.8. Definiciones de conversión	17

2.9. Definiciones de reversión	18
III. HIPÓTESIS	20
IV. OBJETIVOS.....	21
4.1. General	21
4.2. Específicos.....	21
V. METODOLOGÍA	22
VI. CONSIDERACIONES ÉTICAS Y LEGALES	28
VII. RESULTADOS	29
7.1. Descripción de la obtención de la muestra.....	29
7.2. Proporción de contactos con seguimiento y por método diagnóstico del caso índice	30
7.3. Características basales de la muestra	31
7.4. Características de los contactos seguidos por periodo	33
7.5. Prevalencia de TBL por período de seguimiento	39
7.6. Incidencia de conversión y reversión por período de seguimiento.....	41
7.7. Concordancias entre pruebas para convertir, revertir y quedar positivo/negativo	45
7.8. Análisis bivariados de conversión y reversión por período de seguimiento	45
7.9. Factores asociados a la conversión y reversión por período de seguimiento .	46
VIII. DISCUSIÓN.....	52
IX. CONCLUSIONES	61
X. COMENTARIOS Y RECOMENDACIONES.....	62
XI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	63
XII. ANEXOS.....	69
12.1. Anexo 1. Operalización de variables	69
12.2. Anexo 2. Carta de aprobación del comité académico	74
12.3. Anexo 3 .Carta de aprobación del comité de ética.....	75
12.4. Anexo 4. Autorización del uso de base de datos	76
12.5. Anexo 5 .Carta de no conflicto de intereses.....	77

12.6. Anexo 6. Descripción de las características en la cohorte de contactos cercanos a casos de TB pulmonar activa. Medición 1-2, 1-3 y 2-3 del PPD y QFT - IT en el seguimiento y perdidos en el seguimiento	78
12.7. Anexo 7. Tasas de incidencia en conversión y reversión para las pruebas de PPD y QFT-IT en la 1era – 2da medición (n=135), de la cohorte de contactos cercanos a casos índices con tuberculosis pulmonar activa	80
12.8. Anexo 8. Tasa de incidencia en conversión y reversión para las pruebas de TST y QFT-IT en la 2da – 3ra medición (n=106), de la cohorte de contactos cercanos a casos índices con tuberculosis pulmonar activa.....	81
12.9. Anexo 9. Tasa de incidencia en conversión y reversión para las pruebas de PPD y QFT-IT en la 1era – 3ra medida (n=112), de la cohorte de contactos cercanos a casos índices con tuberculosis pulmonar activa.....	82
12.10. Anexo 10. Concordancia entre las conversiones, reversiones, quedar positivo o negativo en el QuantiFERON Tube-TB Gold In (QFT-IT) y la prueba de tuberculina (PPD), con punto de corte convencional	83
12.11. Anexo 11. Concordancia entre las conversiones, reversiones, quedar positivo o negativo en el QuantiFERON Tube-TB Gold In (QFT-IT) y la prueba de tuberculina (PPD), con punto de para PPD \geq 10mm.....	84
12.12. Anexo 12. Concordancia entre las conversiones, reversiones, quedar positivo o negativo en el QuantiFERON Tube-TB Gold In (QFT-IT) y la prueba de tuberculina (PPD), con punto de corte borderline	85
12.13. Anexo 13. Análisis bivariados de conversión y reversión para las pruebas de PPD y QFT-IT, con punto de corte convencional según las características seleccionadas en los contactos cercanos a casos índices con tuberculosis pulmonar activa. 1era – 2da medición (n=135).	86
12.14. Anexo 14. Análisis bivariados de conversión y reversión para las pruebas de la PPD y QFT-IT con punto de corte borderline según las características seleccionadas en los contactos cercanos a casos índices con tuberculosis pulmonar activa. 1era – 2da medición (n=135).....	89

12.15. Anexo 15. Análisis bivariados de conversión y reversión para las pruebas de PPD y QFT-IT con punto de corte convencional según las características seleccionadas en los contactos cercanos a casos índices con tuberculosis pulmonar activa. 2da – 3era medición (n=106).....	92
12.16. Anexo 16. Análisis bivariados de conversión y reversión para las pruebas de PPD y QFT-IT con punto de corte borderline según las características seleccionadas en los contactos cercanos a casos índices con tuberculosis pulmonar activa. 2da – 3era medición (n=106).....	95
12.17. Anexo 17. Análisis bivariados de conversión y reversión para las pruebas de PPD y QFT-IT con punto de corte convencional según las características seleccionadas en los contactos cercanos a casos índices con tuberculosis pulmonar activa. 1era – 3era medición (n=112).....	98
12.18. Anexo 18. Análisis bivariados de conversión y reversión para las pruebas de PPD y QFT-IT con punto de corte borderline según las características seleccionadas en los contactos cercanos a casos índices con tuberculosis pulmonar activa. 1era – 3era medición (n=112).....	101

ÍNDICE DE GRÁFICAS

Gráfico		Página
1	Proporción de contactos con seguimiento en las tres mediciones. Cohorte de Zacatecas, México 2010-2012.	30
2	Tres mediciones de seguimiento en los contactos cercanos a casos de TB pulmonar con y sin dx confirmado.	30
3	Proporción del sexo de los contactos en las tres diferentes mediciones de seguimiento.	33
4	Proporción de la edad en años de los contactos en las tres diferentes mediciones de seguimiento.	33
5	Proporción del IMC en kg/m^2 de los contactos en las tres diferentes mediciones de seguimiento.	34
6	Proporción de contactos con vacunación de BCG en las tres diferentes mediciones de seguimiento.	34
7	Proporción del parentesco por consanguineidad de los contactos con el caso índice en las tres diferentes mediciones de seguimiento.	35
8	Proporción del estado civil de los contactos en las tres diferentes mediciones de seguimiento.	36
9	Proporción de la escolaridad en años de los contactos en las tres diferentes mediciones de seguimiento.	36
10	Proporción de la actividad laboral de los contactos en las tres diferentes mediciones de seguimiento.	37
11	Proporción del tipo de contacto en las tres diferentes mediciones de seguimiento.	38
12	Proporción del tiempo total de exposición en horas de los	38

contactos con el caso índice con TB pulmonar en las tres diferentes mediciones de seguimiento.

13	Proporción de resultado positivo y negativo en la prueba de la PPD basal con punto de corte 5 mm en las tres diferentes mediciones de seguimiento.	39
14	Proporción de resultado positivo y negativo en la prueba de la PPD con punto de corte 10 mm en las tres diferentes mediciones de seguimiento	39
15	Proporción de resultado positivo y negativo en la prueba del QFT-IT en las tres diferentes mediciones de seguimiento.	40
16	Tasa de incidencia entre conversión y reversión de las pruebas de PPD y QFT-IT con diferentes puntos de corte. Seguimiento de contactos de casos índice con TBP. Medición 1-2, n=135	41
17	Tasa de incidencia entre conversión y reversión de las pruebas de PPD y QFT-IT con punto de corte convencional y <i>borderline</i> . Seguimiento en contactos de casos índice con TBP. Medición 2-3, n=106	42
18	Tasa de incidencia entre conversión y reversión de las pruebas de PPD y QFT-IT con diferentes puntos de corte. Seguimiento de contactos de casos índice con TBP. Medición 1-3, n=112	43
19	Tasas de incidencias de conversiones y reversiones de PPD y QFT-IT en tres mediciones, con punto de corte <i>borderline</i> . Seguimiento en contactos de casos índice con TBP.	44

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla		Página
1	Características basales de los contactos de casos índices con y sin diagnóstico confirmado de TB pulmonar (BAAR o cultivo positivo), cohorte de Zacatecas 2010-2012.	31
2	Tasa de incidencia de conversiones de PPD con definiciones convencionales y las propuestas por Pai M, en las tres mediciones.	44
3	Resultados de la regresión logística multinomial para predecir conversión y reversión de PPD con punto de corte convencional, frente a quedar positivo/negativo en el seguimiento de contactos cercanos a casos índices con tuberculosis pulmonar activa. Medición 1-2, n = 135.	46
4	Resultados de la regresión logística multinomial para predecir conversión y reversión de QFT-IT con punto de corte <i>borderline</i> , frente a quedar positivo/negativo en el seguimiento de contactos cercanos a casos índices con tuberculosis pulmonar activa. Medición 1-2, n = 135.	47
5	Resultados de la regresión logística multinomial para predecir conversión y reversión de PPD con punto de corte convencional, frente a quedar positivo/negativo en el seguimiento de contactos cercanos a casos índices con tuberculosis pulmonar activa. Medición 2-3, n = 106.	48
6	Resultados de la regresión logística multinomial para predecir conversión y reversión de QFT-IT con punto de corte <i>borderline</i> , frente a quedar positivo/negativo en el seguimiento de contactos cercanos a casos índices con tuberculosis pulmonar activa. Medición 2-3, n = 106.	49
7	Resultados de la regresión logística multinomial para predecir conversión y reversión de PPD con punto de corte convencional, frente a quedar positivo/negativo en el seguimiento de contactos cercanos a casos índices con tuberculosis pulmonar activa. Medición 1-3, n = 112.	50
8	Resultados de la regresión logística multinomial para predecir conversión y reversión de QFT-IT con punto de corte <i>borderline</i> , frente a quedar positivo/negativo en el seguimiento de contactos cercanos a casos índices con tuberculosis pulmonar activa. Medición 1-3, n = 112.	51

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura		Página
1	Ciclo de infección de <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	8
2	Mecanismos inmunológicos efectores en la tuberculosis	10
3	Método del bolígrafo para medición induración de la PPD	14
4	Procedimiento de la prueba del QuantiFERON-TB Gold In-Tube	17
5	Descripción de la obtención de muestra de contactos, a partir de sus respectivos casos índices, Cohorte de Zacatecas, México 2010-2012.	29

INTRODUCCIÓN

Los contactos cercanos a casos de tuberculosis (TB) pulmonar activa, tienen mayor riesgo de infectarse y adquirir la enfermedad, debido a la mayor exposición, duración y proximidad que tienen en relación al caso índice en comparación con contactos esporádicos (1).

Debido a lo anterior, se recomienda identificarlos y tratarlos oportunamente. Para diagnosticarlos existen dos pruebas: la tuberculina (PPD) y las pruebas de liberación de interferón gamma, de las cuales la más utilizada es el QuantiFERON-TB Gold In-tube assay (QFT-IT) (Cellestis, Carnegie, Australia), esta última con aproximadamente la misma sensibilidad pero mayor especificidad que la tuberculina (2,3).

Sin embargo, en ambas pruebas se han reportado altas tasas de conversiones (pasar de un resultado negativo a uno positivo) y reversiones (pasar de un resultado positivo a uno negativo) en mediciones seriadas, lo que complica su interpretación y plantea preocupación en cuanto su estabilidad y reproducibilidad, dificultando la decisión de indicar o no profilaxis para tratar TB latente (TBL) (4).

Por lo anterior, este estudio exploró factores sociodemográficos, constitucionales y de exposición asociados a la conversión y reversión de la PPD y el QFT-IT en contactos cercanos a casos de TB pulmonar. Lo cual no ha sido explorado por otros estudios, aunado a que en nuestro país no hay investigaciones respecto a la estabilidad de las pruebas comerciales para TBL en mediciones en serie, lo que tiene impacto en la toma de decisiones para el tratamiento profiláctico de las personas infectadas con TBL.

Lo anterior podría ser útil para entender algunas de posibles las causas de tales cambios, que hasta ahora solo han sido explicadas a través del grado de exposición del contacto con el caso índice en el caso de las conversiones.

La presente investigación, se desglosa por apartados. En primer plano, como justificación del trabajo se describe la magnitud, trascendencia, vulnerabilidad y factibilidad del estudio, así como los antecedentes previos de conversiones y reversiones en los resultados de las pruebas diagnósticas de TBL; dicho apartado finaliza con la pregunta de investigación.

En segundo plano a través del marco teórico se da un panorama general sobre la TB activa como enfermedad reemergente y como problema de salud pública en este siglo XXI, aunado a la TBL, que es el tema central del estudio.

En tercer plano se presenta la hipótesis, seguida de los objetivos de esta investigación.

Como cuarto plano se describe la metodología a seguir, así como las consideraciones éticas y legales que rigieron el estudio.

Finalmente, se describen los resultados obtenidos, que permiten realizar una discusión y las conclusiones pertinentes en cuanto al cumplimiento de los objetivos planteados, así como la redacción de comentarios y recomendaciones no sin dejar pasar las referencias bibliográficas que avalan las afirmaciones del autor y los anexos que complementan al texto.

I. JUSTIFICACIÓN

La TB es un grave problema de salud pública a nivel mundial, para el 2012 según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), esta enfermedad transmisible ocupó una tasa de mortalidad de 13 y de incidencia de 122 por cada 100,000 habitantes respectivamente, presentándose la mayoría de los casos en países de ingresos bajos y medianos (5).

Para el mismo año, en la región de las Américas la tasa de mortalidad fue de 1.9 y la de incidencia de 29 por cada 100,000 habitantes, donde existió una fluctuación desigual; mientras E.U y Canadá tuvieron una de las tasas más bajas con 0.1 y 0.2 para mortalidad, 3.6 y 4.6 para incidencia respectivamente, Haití tuvo las más altas con 25 para mortalidad y 213 para incidencia por cada 100,000 habitantes (5).

Según datos del Sistema Único de Información para la Vigilancia Epidemiológica (SUIVE), en México para el 2011, la tuberculosis pulmonar fue la más frecuente con una tasa de incidencia de 14.5 por 100,000 habitantes, predominando en el sexo masculino, afectando a la población económicamente activa de los 25 a los 44 años y estando asociada en el 20.8% a diabetes mellitus, 12.5% a desnutrición, 7.8% a SIDA, 5.4% alcoholismo y 1.0 % al uso de drogas intravenosas (6-8).

Se estima que un tercio de la población mundial tiene TBL, es decir, está infectada por *Mycobacterium tuberculosis (Mtb)*, lo que constituye uno de los reservorios más grandes del mundo, ya que a pesar de que no hay sintomatología clínica ni existe la posibilidad de transmisión, el sujeto infectado tiene un riesgo de reactivación general de entre el 5 y 10% en algún momento de la vida, siendo mayor en el primer año de exposición (5,9).

El riesgo de contraer la infección depende de características propias de la enfermedad en el paciente que transmite el bacilo (como la carga bacilar y la

virulencia de la cepa), y del grado de exposición del contacto, es decir, la duración y proximidad del contacto con el enfermo, además de la susceptibilidad del contacto mismo dada por su respectivo sistema inmune, aunado a efectos del estilo de vida, pobreza e inequidad (10,11).

Debido a lo anterior, ser contacto a un caso de TB pulmonar (TBP), es factor de riesgo para adquirir la infección, es decir tener TBL, con una tasa de prevalencia reportada en contactos de 51.5% en países de medianos ingresos (95% IC, 48.9-56.8; índice $I^2=97.7\%$), según datos de un metaanálisis (1).

Por lo anterior, la OMS perfilándose a la eliminación mundial de la tuberculosis para el 2050, enumera como parte de las estrategias para lograrlo, el seguimiento de los contactos cercanos a casos de tuberculosis pulmonar. Dado que el tratamiento oportuno de las personas con TBL evita en gran medida la reactivación o interrumpe las cadenas de transmisión (12).

En México la prueba diagnóstica oficial según la Norma Oficial Mexicana (NOM-006-SSA2-1993), para la identificar TBL en contactos, es el derivado proteínico purificado de la tuberculina (PPD), pero su especificidad es baja y está relacionada con el hecho de que es una mezcla cruda de antígenos de *Mtb*, *Mycobacterium bovis*, varias micobacterias no tuberculosas (MNTs) así como del Bacilo Calmette-Guérin (BCG), la cepa que se utiliza para la vacunación con una cobertura de 96.7% en México (13-16).

Avances en las técnicas de inmunodetección han permitido el desarrollo de pruebas diagnósticas como los ensayos de liberación del interferón gamma (interferón y release assays, IGRAs, por sus siglas en inglés), los cuales miden el interferón gamma (IFN- γ) liberado por las células T sensibilizadas después de la estimulación con antígenos específicos de *Mtb*. El prototipo de estos ensayos es el QuantiFERON-TB Gold In-tube (QFT-IT) (Cellestis, Carnegie, Australia), el cuál reporta mayor especificidad para detectar TBL que la prueba de PPD, ya que sus

resultados no son afectados por la vacunación con BCG ni por la infección con MNTs (3,17).

Sin embargo a pesar de la existencia de estas dos pruebas diagnósticas para identificar TBL y de las ventajas en el uso del QFT-IT, cada vez hay más evidencia de que ambas pueden ser propensas a conversiones y reversiones en estudios de seguimiento, variando en función de la prueba y de los criterios utilizados para definirlos (4,18,19).

Por mencionar un ejemplo, la tasa de conversión reportada por Zwerling, *et al.* (20) para el QFT-IT, en una cohorte de trabajadores sanitarios, fue de 5.3% (13/245, IC 95%: 2.9 a 8.9%), y de reversión de 61.5 (8/13); en este estudio para PPD no se midieron conversiones ni reversiones. En una revisión sistemática realizada por el mismo autor (18), reporta una tasa de conversiones de 1.8 a 14.4% y de 0 a 49.2% para el QFT-IT y PPD respectivamente, así mismo solo reporta reversiones del QFT-IT que van de 22.1 a 80%.

Por otro lado en un estudio de cohorte en contactos cercanos a casos de TBP, realizado en la India, se reportan conversiones de PPD que van de 7.5 a 13.8% y de QFT-IT que oscilan entre 11.8 y 21.2%. En cuanto a tasas de reversiones solo se reportó para el QFT-IT de 6.4% (4).

Con el objetivo de hacer frente a esas limitaciones y para tener la certeza de verdaderas conversiones y reversiones, Pai, *et al.* (4) establecieron diferentes criterios para definirlos y Ringshausen, *et al.* (19) recomiendan el uso de una zona limítrofe (*borderline* en inglés) entre 0.2 y 0.7 UI/ml para la definición de conversión con QFT-IT.

Hasta ahora, la explicación de la variabilidad en las conversiones del QFT-IT se atribuye a la exposición doméstica al caso índice, a casos de tuberculosis en la comunidad, a micobacterias que secretan ESAT-6 y CFP-10, a micobacterias

ambientales, así como tener mayor edad, el grado de exposición con el caso índice y ser positivo para PPD basal ($\geq 5\text{mm}$) (20-22).

Las reversiones del QFT-IT se han explicado debido a un tratamiento antimicrobiano, a negatividad del PPD, a presentar un valor de IFN- γ cercano al umbral diagnóstico, a la eliminación de la infección latente por el propio sistema inmune y en algunos casos debido a la variabilidad en los procedimientos de laboratorio, así como ser mujer y tener resultados discordantes en medición basal (PPD-/QFT-IT+) (21, 23, 24,25).

En cuanto al PPD, Menzies (26), menciona que las reversiones están relacionadas a la sensibilidad de micobacterias no tuberculosas y la vacunación con BCG, a diferencia de la conversión que se manifiesta a través del desarrollo de una hipersensibilidad retardada a antígenos de micobacterias tras una nueva infección de *Mtb*, MNTs y vacunación con BCG. Shan *et al* (21), en cambio, reportan que las conversiones del PPD se asocian a tener un resultado basal positivo del QFT-IT ($\geq 0.35\text{ UI/mL}$).

A nivel mundial, solo hay dos estudios sobre el seguimiento de contactos cercanos a casos de TBP, uno en la India (4) y otro en Sudáfrica (21). En México no existe ninguno (27) y mucho menos analizando la variabilidad en cuanto a conversiones y reversiones de las pruebas de la PPD y el QFT-IT, aunado a que ningún estudio a nivel mundial ha tratado de explorar si las conversiones y reversiones se asocian a factores sociodemográficos, constitucionales y de exposición de los contactos.

Por ello la pregunta de investigación que fundamenta este estudio es la siguiente: ¿Existen factores asociados a la conversión y reversión del QFT-IT y la PPD en contactos cercanos a pacientes con tuberculosis pulmonar en tres mediciones diferentes en el estado de Zacatecas?. Identificar factores sociodemográficos, constitucionales y de exposición asociados a la conversión y reversión del QFT-IT y la PPD, ayudará a entender la pobre estabilidad de los resultados de estas pruebas y las limitantes en cuanto su uso.

II. MARCO TEÓRICO

2.1. Agente causal de la tuberculosis

La TB es una enfermedad infecciosa causada por bacterias del género *Mycobacterium* único de la familia *Mycobacteriaceae*, perteneciente al orden de los Actinomicetales. El bacilo tuberculoso forma parte del complejo tuberculosis donde se ubican *Mtb*, *M. africanum*, *M. canetti*, los cuales son principalmente patógenos en el hombre. También se encuentran *M. bovis*, *M. microti* que causan tuberculosis en animales así como *M. caprae* y *M. pinnipedii* llamados así por haber sido aislados en cabras, focas o lobos marinos (28).

La bacteria *Mtb*, es un bacilo recto y delgado que mide casi 0.4 x 3 μm , es inmóvil, carece de cápsula o espora, no tiene ramificaciones y se tiñe de color rojo violáceo con el método de Ziehl-Neelsen, una vez teñido es resistente a la decoloración con la mezcla de ácidos minerales fuertes y alcohol, de ahí el nombre de bacilo ácido alcohol resistente (BAAR) (29).

2.2. Reservorio y fuente de infección

El reservorio más importante para la enfermedad es el hombre sano, cuando el hombre es infectado y desarrolla la enfermedad se convierte en fuente de infección, siempre y cuando sea paciente bacilífero. Aquella persona que ha estado en relación directa con una persona enferma de tuberculosis bacilífera (con TBP) se le denomina contacto cercano de caso con tuberculosis pulmonar, si se infecta sin desarrollar la enfermedad, constituye un reservorio de la enfermedad (30).

2.3. Mecanismo de transmisión

La TB infecta y se desarrolla en los pulmones en un 80 a 85% de los casos. El bacilo *Mtb* (o de Koch), se transmite por vía aérea, a través de microgotas generadas en el aparato respiratorio de pacientes con enfermedad pulmonar activa, las cuales se lanzan al medio ambiente mediante actividades cotidianas

como hablar, toser, reír o estornudar. Dichas microgotas miden de 1 a 5 μm de diámetro, cuando se inhalan, se depositan en las mucosas de las vías respiratorias superiores y viajan a los alvéolos para instalarse y comenzar a crecer, en este momento la respuesta inmune innata del huésped intenta contener la infección, desarrollando un granuloma, (o foco de Ghon) en el sitio de la implantación (**figura No. 1**).

En aproximadamente el 90% de los pacientes la infección se contiene por esta vía, pero en el resto se produce la TBP activa (enfermedad pulmonar cavitaria) cuando el sistema inmune pierde la batalla (31).

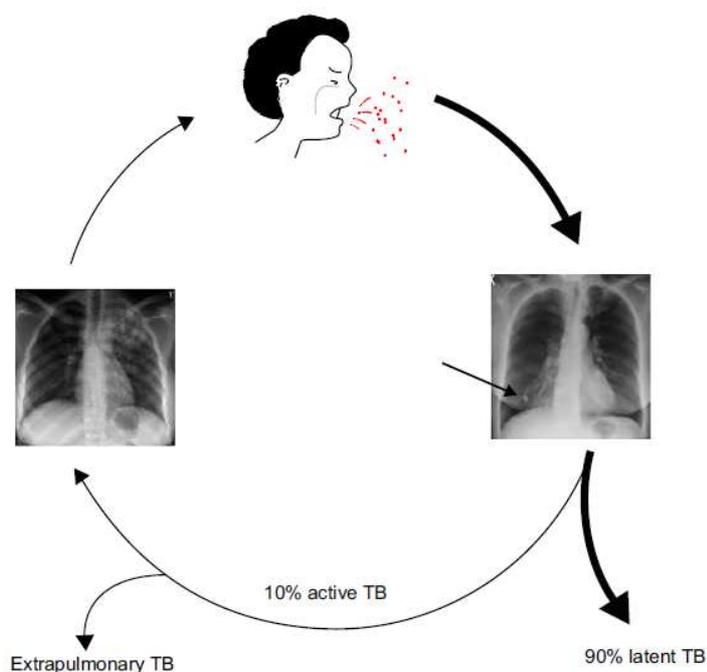


Figura 1. Ciclo de infección de Mtb. Los bacilos son aerolizados a través de la tos de un paciente con TBP. Estas gotitas infecciosas son inhaladas en los pulmones de personas no infectadas, donde los bacilos se multiplican y la respuesta inmune del huésped en intentos de contener la infección, desarrolla un granuloma. Un foco de Ghon que se forma en el sitio de la implantación (flecha). En aproximadamente el 90% los pacientes, la infección está detenida, pero en un subconjunto de los infectados, se reactiva la enfermedad. Sólo los pacientes con enfermedad pulmonar y en particular en la enfermedad pulmonar cavitaria, se convierten en infecciosas y vuelve a iniciar el ciclo. Por consiguiente, cada paciente puede infectar más de 10 personas para mantener la prevalencia de la infección.

2.4. Factores de riesgo

El riesgo de contraer la infección del *Mtb* depende de la carga efectiva de la cepa, la virulencia, el grado de exposición del contacto, es decir, la duración, intensidad, frecuencia y proximidad del contacto con el enfermo, circulación del aire local y a la susceptibilidad de contacto dado por su propio sistema inmune (10, 32).

2.4.1. Contactos cercanos

Un contacto es una persona que comparte temporalmente con una persona enferma de tuberculosis bacilífera un espacio en común (32).

Ser contacto, es factor de riesgo para adquirir la infección, más aún en aquellas personas con mayor grado de contacto y cercanía, tal es el caso de los contactos cercanos, es decir, personas que por su diaria convivencia han estado expuestas a pacientes con TBP durante el período infeccioso, el cual es difícil de determinar, pero dura al menos desde que el paciente tiene signos y síntomas de TBP, hasta que han pasado 3 semanas desde el tratamiento antifímico para tratar la enfermedad. El riesgo de infectarse aumenta si las habitaciones de convivencia con el enfermo de TBP son pequeñas y cerradas y si el caso índice tiene prueba de BAAR positiva (32,33).

Se ha reportado que de los contactos cercanos infectados, el 3.1% desarrollará TB activa, especialmente en el primer año después de la exposición (IC 95%: 2.1 a 4.5%) (1).

2.5. Respuesta inmune ante *Mtb*

La inmunidad celular es el principal componente de la defensa del huésped contra la TB. El control de la infección por *Mtb* se basa en el desarrollo de la respuesta inmune Th1, este tipo de respuesta involucra la participación de los macrófagos alveolares residentes, células dendríticas, linfocitos T (linfocitos TCD4+, TCD8+, Tγδ) y la liberación de citocinas proinflamatorias tales como: interferon γ (IFN-γ),

interleucina-2 (IL-2), IL-12, IL-18, factor de necrosis tumoral- α (TNF- α), quimiocinas (IL-8, proteína quimiotáctica de monocitos-1 (MCP-1)), y proteína inflamatoria de macrófagos-1 alfa (MIP-1 α) (9).

Todos ellos juegan un papel muy importante en el reclutamiento de células adicionales al sitio de la infección para la formación del granuloma, que es una organización estructural de diferentes tipos de células inmunes, macrófagos, células T, células B, células dendríticas, neutrófilos, células asesinas naturales (NK), fibroblastos, bacilos de la tuberculosis inactivos y muertos. Lo que forma por un largo tiempo el nicho necesario para la TBL (34-36) (**figura 2**).

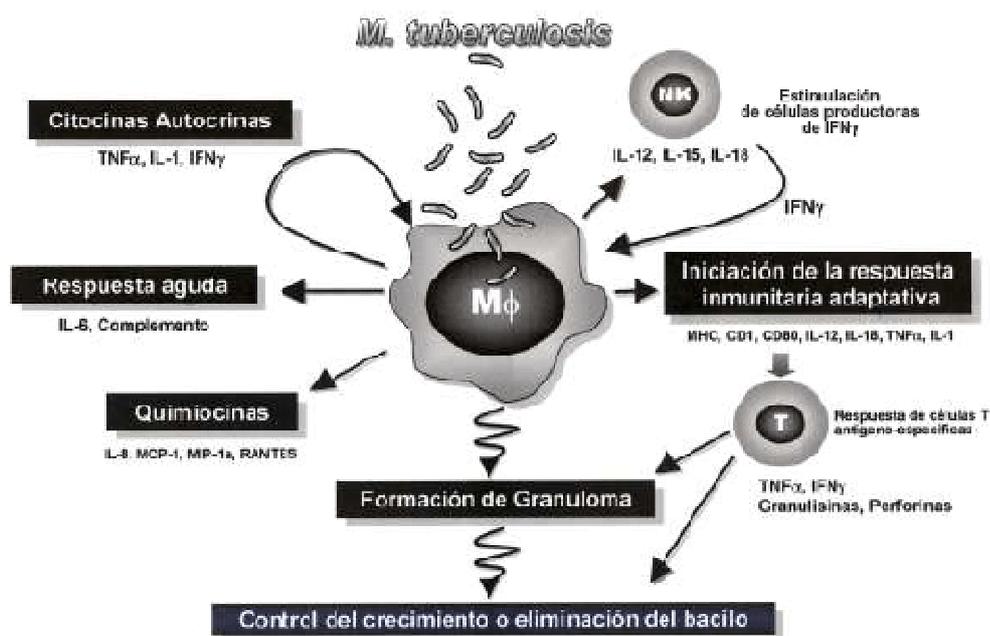


Figura 2 .Mecanismos inmunológicos efectores en la tuberculosis

La adaptación de la respuesta inmune mediada por células a través de la formación del granuloma determina el resultado de la infección por *Mtb*. Aproximadamente en el 90% de los individuos infectados la respuesta del huésped

es suficiente para impedir la enfermedad, ya que el bacilo inactivo es capaz de minimizar su metabolismo y actividad replicativa así como inhibir su crecimiento y desarrollo (37).

2.6. TBP activa

En la TBP activa, las personas presentan signos y síntomas tales como tos, inicialmente seca y no productiva convirtiéndose después en productiva con hemoptisis, bajo peso, fiebre, sudoración nocturna, astenia y adinamia. Además se observan BAAR que es posible cultivar (38).

2.6.1. Diagnóstico

2.6.1.1. BACILOSCOPIA

La baciloscopía soporta las acciones del control de la TB, ya que detecta del 70 al 80% del total de casos con diagnóstico de TBP, además ayuda a detectar y evaluar la evolución de los casos infecciosos, pronosticar y avalar la curación de los que completan el esquema de tratamiento antibiótico exitosamente e identificar a los que fracasan (39).

La baciloscopía consiste en la búsqueda del bacilo de la tuberculosis de una muestra de lesión del paciente. Se considera positiva si están presentes uno o más BAAR en la lectura de 100 campos del frotis de expectoración o de cualquier otro espécimen. Está indicada en aquellos pacientes que tosan y expectoran por más de dos semanas (40).

2.6.1.2. RADIOGRAFÍA DE TÓRAX

La radiografía de tórax es un elemento complementario de diagnóstico de TB, es poco específico ya que las imágenes radiológicas que produce la TB pueden ser producidas por otras patologías respiratorias y enfermedades sistémicas. Radiológicamente la TB puede producir infiltrados, nódulos, cavidades, fibrosis y

retracciones. Se debe tener en cuenta que la radiografía debe ser solicitada junto con la bacteriología ya que por radiología no es posible discriminar lesiones activas de inactivas. Son útiles en aquellos pacientes con baciloscopía negativa (38).

Sin embargo, una radiografía de tórax puede servir para descartar la posibilidad de TBP en una persona que ha tenido una reacción positiva a la prueba cutánea de la tuberculina o a los IGRAs y que no tiene síntomas de la enfermedad (40).

2.6.1.3. CULTIVO

El cultivo es la prueba de referencia para la TB que complementa a la baciloscopía. Consiste en hacer posible que los BAAR, presentes en las muestras biológicas de los pacientes con presunta TB se multipliquen *in vitro*, al formar colonias en diferentes medios, los cuales pueden ser sólidos o líquidos, provocando turbidez en este último o hasta que algún sensor incorporado en el medio cambie de color o emita fluorescencia cuando el bacilo consume O₂ o libera CO₂ (39).

El cultivo, permite evidenciar un mínimo de 10 a 100 BAAR presentes en una muestra de expectoración, detectar los casos antes de que lleguen a ser altamente infecciosos, realizar la prueba de sensibilidad a los antibióticos, identificar a los casos que necesitan una reformulación de la quimioterapia y orientar la conformación de un nuevo esquema de tratamiento. Además incrementa la confirmación del diagnóstico de tuberculosis en aproximadamente 15 a 20% del total de casos y en 20 a 30% de los casos de TBP (39).

2.6.2. Tratamiento

El tratamiento para TBP activa se denomina tratamiento primario acortado estrictamente supervisado (TAES), ya que el personal de salud, vigila su

administración y deglución, para con ello asegurar la curación y evitar farmacorresistencia (13).

El TAES incluye cuatro fármacos: isoniacida (H), rifampicina (R), pirazinamida (Z), y etambutol (E), que se administran por lo menos durante 6 meses. Está dividido en dos etapas: fase intensiva con 60 dosis de isoniacida, rifampicina, pirazinamida y etambutol, fármacos que constituyen la fase inicial del tratamiento. Su uso por dos meses permite la rápida eliminación de los bacilos con replicación activa, comprobable a través de análisis de BAAR en esputo negativo; y la fase de sostén con 45 dosis de isoniacida y rifampicina, en que el tratamiento pretende eliminar los bacilos remanentes en estado durmiente o con baja actividad replicativa (13).

Es de suma importancia brindar tratamiento, ya que si no lo recibe un caso de TBP activa, puede infectar de 10 a 15 personas en el transcurso de un solo año (29).

2.7. Tuberculosis latente

En la TBL, las personas infectadas no presentan signos clínicos ni síntomas, las radiografías de tórax son no compatibles con lesiones propias de la TB y constituyen el mayor reservorio del bacilo, ya que pueden desarrollar TB activa en pocos años o décadas, siendo el riesgo de un 10% a lo largo de la vida (41).

Una persona con TBL puede reactivar a TB activa, favorecida por condiciones en las que su inmunidad celular esté deprimida, aunque no se conocen con detalle los mecanismos moleculares de este proceso. La reactivación se ha asociado por ejemplo a la comorbilidad con diabetes y VIH (42).

2.7.1. Diagnóstico

2.7.1.1 PRUEBA CUTÁNEA DE TUBERCULINA (PPD)

Fue descrita por primera vez por Koch en 1890 y desarrollada por Mantoux en 1907, la PPD se basa en los principios de hipersensibilidad retardada para reclutar células T de memoria al sitio de una inyección intradérmica de una dosis estándar de 5 unidades de tuberculina (UT-0.1 ml) provenientes de una cepa de *Mtb* en la superficie anterior del antebrazo (43).

La principal utilidad de la PPD es detectar TBL. Las células T sensibilizadas por la infección previa son reclutadas al sitio donde la PPD fue inyectada usando el método de Mantoux; el resultado es una induración local de la piel que se mide por el método del bolígrafo (o Sokal) (**figura 3**), a través de la vasodilatación local 48-72 horas después de su administración (44).

De manera general la Norma Oficial Mexicana (13), considera una induración ≥ 10 mm como reacción positiva y solo en menores de 5 años con o sin BCG, recién nacidos, niños desnutridos y personas inmunodeprimidas se considera reactor a quien presente PPD ≥ 5 mm. En otros países los criterios para definir positividad son variables e incluyen el punto de corte ≥ 5 mm para contactos de casos de TBP (45).

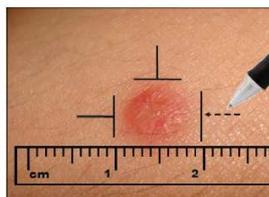


Figura 3. Método del bolígrafo para medición de induración. Delimita los bordes de la induración secundaria a la aplicación de una prueba intradérmica.

En los pacientes con TB confirmada por cultivo, la especificidad de la PPD es de 75% a 90%, sin embargo, la reactividad cruzada del PPD con micobacterias no tuberculosas y con la respuesta en vacunados con BCG después de la infancia limita la especificidad de la prueba. Otras limitaciones incluyen el fenómeno de amplificación (es decir, que la aplicación de una segunda PPD a corto tiempo después de la primera puede tener un efecto que se suma y genera respuesta inmunitaria), la necesidad de programar una visita para la lectura de la prueba en la zona de aplicación, la variabilidad inter-observador y los resultados falsos negativos dados por la baja sensibilidad de la prueba (14, 26, 44).

Los metaanálisis más recientes, reportan una sensibilidad de la PPD de 77% (IC del 71% al 82%), una especificidad en población no vacunada con BCG de 97% (IC, 95-99%) y en población vacunada de 59% (IC, 46-73%) (46).

2.7.1.2. ENSAYOS DE LIBERACIÓN DEL INTERFERÓN GAMMA

Avances en el campo de la genómica y las técnicas de inmunodetección han permitido el desarrollo de sistemas de diagnóstico para la TBL basados en la producción del interferon gamma (IFN- γ). Estos ensayos se llevan a cabo mediante células T estimuladas por la fuerte antigenicidad de dos proteínas secretoras codificadas en la región de diferencia 1 (RD1): ESAT-6 (secretora temprana antigénico diana-6) y CFP-10 (proteína de filtrado de cultivo-10), las cuales están presentes en *Mtb* y *Mycobacterium bovis* pero ausentes en cepas del BCG así como en la mayoría de las bacterias atípicas, lo que ayuda a incrementar la especificidad de la prueba (2).

Actualmente existen tres versiones comerciales: Quanti-FERON-TB Gold (QFT-G), QuantiFERON-TB Gold In-Tube test (QFT-IT) (Cellestis Ltd, Carnegie, Australia) y el ensayo T-SPOT.TB (ELISPOT) (Oxford Immunotec, Abingdon, UK) (17).

La versión de quantiferon utilizada en la actualidad es la de QFT-IT, que utiliza un coctel sintético de tres antígenos micobacterianos ESAT-6, CFP-10 y TB 7.7, liofilizados en un tubo al que se le adiciona sangre completa y en cuyo plasma se mide después de 16 horas de incubación a 37°C la producción de IFN- γ por ensayos inmunoenzimáticos (ELISA). Se considera positiva si una respuesta de IFN- γ al tubo de antígeno de TB, está significativamente por encima al valor del tubo control o sin antígeno (≥ 0.35 UI/ml), con cuyo valor se ajusta para resaltar la respuesta no específica (**figura 4**) (47).

En cuanto a sensibilidad y especificidad de la prueba, una revisión sistemática hecha por Moon y Hur (48), sobre los IGRAs, reportan una sensibilidad del QFT-IT que va desde el 65 al 93% y una especificidad del 99 al 100%.

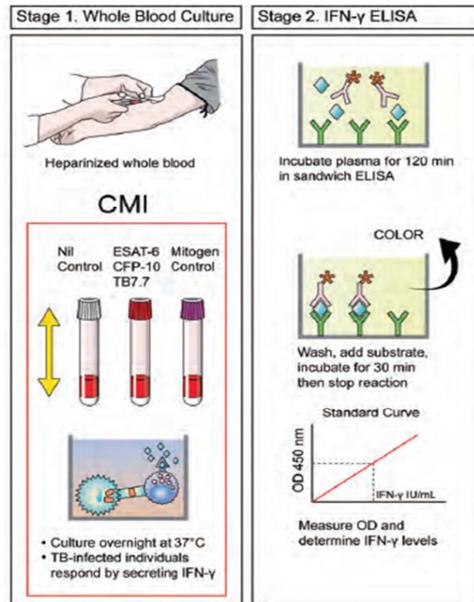


Figura 4. Procedimiento de la prueba del QFT-IT (48). Modificada del inserto y el sitio web de Cellestis Ltd (Carnegie, Australia). Abreviaciones: CMI, células mediadoras de inmunidad.

2.7.2. Tratamiento

De acuerdo a la NOM-006-SSA2-1993, el tratamiento para TBL, comprende la monoterapia con isoniacida (H) de 10 mg/kg, hasta 300 mg/día, administrada por vía oral bajo supervisión estricta durante 6 meses a menores de 5 años con o sin antecedentes de vacunación con BCG y de 5 a 14 años no vacunados con BCG sin TB activa ó 12 meses a edades de 15 años o más con VIH o evento de inmunosupresión (13).

Gracias a la monoterapia con isoniacida, se inhibe la biosíntesis de ácidos micólicos, los cuales son componentes de la pared micobacteriana lo que reduce el riesgo de progresión a TB activa en un 75-90% (49).

2.8. Definiciones de conversión

Una conversión se considera que ocurre, si la prueba de línea base fue negativa y al realizar una prueba posterior de ese tipo es positiva.

Estas se definen, según estudios previos, de la siguiente manera.

Conversiones de PPD:

1. Línea base < 5 mm y de seguimiento \geq 5mm. Punto de corte convencional (18).
2. Línea base < 10 mm y de seguimiento \geq 10 mm. Punto de corte 10 mm.
2. Línea base < 10mm y de seguimiento \geq 10mm con incremento 6mm (menos estricta)
3. Línea base < 10mm y de seguimiento \geq 10mm con incremento 10mm (más estricta) (4).

Conversiones del QFT-IT:

1. Convencional: línea base IFN- γ <0.35 UI/ml y en el seguimiento IFN- γ \geq 0.35 UI/ml.
2. Línea base IFN- γ <0.35 UI/ml y en el seguimiento IFN- γ \geq 0.35 UI/ml, más un aumento del 30% de IFN- γ sobre el valor de la línea base.
3. Línea base IFN- γ <0.35 UI/ml y en el seguimiento IFN- γ \geq 0.35 UI/ml, más un aumento absoluto de 0.35 UI/ml sobre el valor de la línea base.
4. *Borderline*: línea base IFN- γ <0.35 UI/ml y en el seguimiento IFN- γ \geq 0.70 UI/ml (más estricto).

2.9. Definiciones de reversión

Una reversión, es el paso de un resultado positivo en la prueba basal del diagnóstico de TBL a negativo en el seguimiento. Estas se definen bajo sugerencia de la experiencia mundial acumulada, de la siguiente manera.

Reversión del QFT-IT:

1. Convencional: línea de base de IFN- γ \geq 0.35 y el seguimiento de IFN- γ <0.35 UI/ml (4).

2. *Borderline*: línea de base de IFN- γ ≥ 0.35 y el seguimiento de IFN- γ < 0.20 UI/mL (19).

Reversión de PPD:

1. Convencional: línea base ≥ 5 mm a < 5 mm en el seguimiento.
2. 10 mm: línea base ≥ 10 mm a < 10 mm en el seguimiento (19).
3. *Borderline*: línea base ≥ 5 mm a < 4 mm en el seguimiento (32).

Sin embargo, Ringshausen y cols, en una revisión sistemática sobre las pruebas en serie la variabilidad entre los trabajadores sanitarios en países de incidencia baja y media de TB, recomiendan el uso de una zona limítrofe (*borderline* en inglés) entre 0.2 y 0.7 UI/mL para la interpretación de la repetición de QFT-IT, en estudios sobre las pruebas IGRA en serie, ya que dará un menor número de resultados inconsistentes (19).

III. HIPÓTESIS

Ho: Los factores socio-demográficos, constitucionales y de exposición no se asocian a la conversión y reversión del quantiferon y la tuberculina en contactos cercanos de casos con tuberculosis pulmonar en tres mediciones diferentes en Zacatecas.

Ha: Los factores socio-demográficos, constitucionales y de exposición se asocian a la conversión y reversión del quantiferon y la tuberculina en contactos cercanos de casos con tuberculosis pulmonar en tres mediciones diferentes en Zacatecas.

IV. OBJETIVO

4.2. General

Identificar posibles factores sociodemográficos, constitucionales y de exposición asociados a la conversión y reversión del quantiferon y la tuberculina en contactos cercanos a pacientes con tuberculosis pulmonar en tres periodos diferentes en el estado de Zacatecas.

4.3. Específicos

1. Calcular la prevalencia de TBL en los contactos estudiados.
2. Determinar la incidencia de conversiones y reversiones del QFT-IT y la PPD en la cohorte de contactos cercanos seguidos a los 12 y 18 meses después de la medida basal, es decir, en tres períodos diferentes: 1-2 (mes 0 a 12), 1-3 (mes 0 a 18) y 2-3 (mes 12 a 18).
3. Determinar la incidencia de conversiones de PPD en la cohorte en tres mediciones diferentes 1-2, 1-3 y 2-3 medición, mediante los siguientes criterios propuestos por Pai, et al (4).
 - Basal <10 mm, de seguimiento ≥ 10 mm con un incremento de 6 mm.
 - Basal <10 mm, de seguimiento ≥ 10 mm con un incremento de 10 mm.
4. Evaluar si existe asociación entre los factores sociodemográficos, de exposición y constitucionales con las conversiones y reversiones del QFT-IT y PPD con diferentes puntos de corte.
5. Evaluar la asociación entre discordancias basales del QFT-IT y PPD con las conversiones y reversiones.

V. METODOLOGÍA

5.1. Tipo de estudio

Estudio con enfoque cuantitativo, explicativo, el cual pretende identificar posibles factores asociados a la conversión y reversión del QFT-IT y la PPD en contactos de pacientes con TBP.

5.2. Diseño metodológico

Estudio observacional, longitudinal, de contactos cercanos a casos con TBP, con una medición basal y dos de seguimiento.

5.3. Límites de tiempo y espacio

El estudio se llevó a cabo en la Unidad de Investigación Médica del IMSS en Zacatecas, utilizando una base de datos que contenía información de visitas a contactos durante Marzo de 2010 a Septiembre de 2011.

5.4. Universo

Se tomó en cuenta el universo original de 215 contactos cercanos a casos de TB pulmonar entre 2009 y 2010 en las jurisdicciones más pobladas del estado de Zacatecas: Fresnillo, Zacatecas y Ojo Caliente. Los casos de TBP fueron diagnosticados por los Servicios de Salud de Zacatecas, a través de baciloscopía, cultivo, Rayos X o criterios clínicos y sus contactos fueron seguidos dentro del proyecto de investigación titulado: determinación de la capacidad de Quantiferon para identificar conversión a tuberculosis activa en contactos intrafamiliares, que se llevó a cabo en la Unidad de Investigación Médica del IMSS, Zacatecas, registrado ante la Comisión Nacional de Investigación Científica del IMSS, con el número R-2009-785-047 y financiado por fondos sectoriales en salud, CONACyT con el número 2008-C01-87657.

5.5. Muestra

Para este estudio no se calculó un tamaño de muestra, debido a que se trabajó con una base de datos proveniente del proyecto original con 155 contactos cercanos a casos de TB pulmonar, residentes en el estado de Zacatecas.

5.6. Criterios del estudio

5.6.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- No tener signos o síntomas de tuberculosis activa.
- Ser contacto cercano de un caso índice con TB pulmonar diagnosticada con baciloscopía positiva y/o cultivo positivo o por Rayos X y criterios clínicos.
- Vivir en la misma casa que el caso de TB o que haya visitado la casa del caso índice cuando menos una vez por semana, sumando un total de 40 horas de convivencia en tres meses anteriores al diagnóstico de TB en el caso índice.
- Tener información completa de los contactos sobre factores constitucionales, sociodemográficos, de exposición.
- Contacto con al menos un seguimiento posterior a la medida basal de las pruebas.

5.6.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- Edad menor a 18 años. Se ha demostrado que la inmunidad producida por la BCG, disminuye con los años, por lo que pasados los 10 años debería interpretarse la PPD sin tener en cuenta la vacunación previa.
- Personas con TB activa actual o pasada. Debido a que los contactos con TBL positiva pudieron haber ido infectados fuera del período de exposición actual.
- Historial de reacción anafiláctica o necrosis secundaria a la aplicación de PPD.

- Haber sido inmunizado el mes anterior al estudio. Ya que esto aumenta hasta 12 veces las probabilidades de tener un resultado positivo para PPD (22).
- Haber recibido tratamiento con medicamentos antifímicos
- Embarazo
- Lactancia
- VIH positivos
- Personas sometidas a hemodiálisis
- Personas que reciban tratamiento con medicamentos inmunosupresores.

Estos últimos 6 criterios, son de exclusión ya que se han relacionado a un aumento en los procesos infecciosos, debido a su estado inmunológico, en este caso serían más propensos a presentar TBL. Aunado a que en personas jóvenes e inmunocomprometidas la PPD puede ser propensa a resultados falsos negativos (48).

5.6.3. CRITERIOS DE ELIMINACIÓN:

- Ausencia de información del contacto.
- Ausencia de seguimiento del contacto.

5.7. Variables

5.7.1. VARIABLES INDEPENDIENTES

1. Factores sociodemográficos: sexo, edad, IMC, estado civil del contacto, escolaridad, actividad laboral, parentesco del contacto con el caso índice; este último muy importante, ya que el riesgo de contraer la infección de *Mtb* es más alta para aquellos contactos que se sientan, duermen o trabajan estrechamente con la persona infectada (22).

2. Factores constitucionales: vacuna BCG diagnóstico del caso índice, tipo de contacto (reportado por los contactos), mediciones basales del QFT-IT y la PPD, concordancias y discordancias basales de las pruebas, haber trabajado en los servicios de salud en los últimos 24 meses, ingestión de alcohol, haber vivido en otro estado, haber vivido en EU, material de las paredes de la casa y del piso, número de cuartos, ventanas y de personas que duermen en la vivienda.

3. Factores de exposición:

Estos factores fueron convencionales en base a la información disponible y ha estudios previos que han utilizado definiciones de frecuencia y duración similares, tal es el caso de Diel, et al (2, 23) y Dorman, et al (50).

- Tipo de contacto: calculado a partir de un cuestionario aplicado a los contactos después de que el caso índice fue tratado (período de no contagio).

a) Muy Cercano: convivencia de 5-7 días a la semana con ≥ 30 horas por semana

b) Cercano: convivencia de 5-7 días a la semana con 21-30 horas por semana

c) Irregular: convivencia de 1-4 días a la semana con 6-20 horas por semana

d) Ocasional: convivencia de 1-4 días a la semana con < 6 horas por semana

- Total de horas de exposición: recabado de un cuestionario aplicado al caso índice cuando estaba sintomático y sin tratamiento (período de contagio). Se obtuvo multiplicando horas de convivencia al mes x meses sin tratamiento del caso índice.

a) 1 - 500 horas

b) > 500 horas

c) Indeterminado: no reporte de las horas de convivencia al mes o meses sin tratamiento del caso índice.

- Dormir en el mismo cuarto

6.7.2. VARIABLE DEPENDIENTE

1. Conversión y reversión del QFT-IT y PPD de la siguiente manera:

Prueba	Conversión		
	Punto de corte		
	Convencional	10 mm	<i>Borderline</i>
QFT-IT en UI/mL	< 0.35 a ≥ 0.35	-	< 0.35 a > 0.70
PPD en mm	< 5 a ≥ 5 mm	< 10 a ≥ 10	< 5 a > 10

Prueba	Reversión		
	Punto de corte		
	Convencional	10 mm	<i>Borderline</i>
QFT-IT en UI/mL	≥ 0.35 a < 0.35	-	≥ 0.35 a < 0.20
PPD en mm	≥ 5 mm a < 5	≥ 10 a < 10	≥ 5 a < 4

La información detallada de las variables ya operacionalizadas se encuentra en el **anexo 1**.

5.8. Instrumentos

No fue empleado ningún instrumento de recolección, ya que se trabajó con una base de datos, cuya información de los contactos se obtuvo mediante una entrevista en el domicilio, hecha por personal capacitado a través de un cuestionario estructurado que incluía factores sociodemográficos, de riesgo para TB, de exposición, información sobre el tipo y número de contactos, frecuencia y duración de la interacción. La recopilación detallada de los datos y los procedimientos para las pruebas del QFT-IT y la PPD se desglosan en el artículo de Serrano-Escobedo, et al (51).

5.9. Procedimientos

El protocolo de investigación se registró ante el Comité Académico y el comité de ética de la Facultad de Enfermería de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí. Se solicitó autorización a la Unidad de Investigación Médica del IMSS, Zacatecas para poder analizar la base de datos del proyecto “Determinación de la capacidad de Quantiferon para identificar conversión a tuberculosis activa en contactos intrafamiliares”. Una vez autorizado el protocolo, se realizó una revisión de la base de datos de los contactos, se eliminó información personal y datos que pudieran identificarlos, se puso énfasis en los factores sociodemográficos,

constitucionales, de exposición y en los resultados de las pruebas del QFT-IT y PPD, estos últimos de la siguiente manera:

- Medición 1-2 (mes 0 al 12)
- Medición 1-3 (mes 0 al 18)
- Medición 2-3 (mes 12 a 18).

5.10 Análisis estadísticos

La información obtenida fue procesada y analizada mediante el programa SPSS v.20 (SPSS Inc., Chicago Illinois) y Microsoft Office Excel Professional Plus 2010, formato .xlsx. Se emplearon tablas, gráficos y figuras para la presentación descriptiva de los resultados.

Se utilizaron las medianas (mínimo-máximo) para las variables continuas de distribución no normal así como frecuencias absolutas y proporciones relativas para presentar los datos categóricos. También se utilizaron los coeficientes kappa para evaluar la concordancia entre las conversiones, reversiones, quedar positivo y quedar negativo en los tres períodos de seguimiento, utilizando los puntos de corte convencional y *borderline*. Se realizaron pruebas estadísticas para representar el sesgo de selección y de mala clasificación entre las variables y los grupos comparados: Prueba de Mann Whitney U para variables continuas no distribuidas normalmente y Pearson o Fisher para datos categóricos.

Se utilizaron modelos multinomiales de regresión logística, con una sola variable independiente con tres categorías nominales: queda positivo/negativo, convierte o revierte, tanto para QFT-IT como para la PPD utilizando varios los puntos de corte convencionales y *borderline* para cada prueba. Las variables independientes fueron los datos sociodemográficos, de exposición, constitucionales, resultados basales y concordancia de las pruebas. Se calcularon OR crudos con intervalos de confianza de 95%.

VI. CONSIDERACIONES ÉTICAS Y LEGALES

Para la realización de esta investigación se respetaron las normas éticas para estudios en sujetos humanos establecidas en la Declaración de Helsinki (52), tomando en consideración el respeto a la vida privada, la reducción al mínimo del impacto del estudio en la integridad física y mental de las personas. Además de asegurar la confidencialidad de la identidad y resultados de cada participante, los cuales solo son utilizados con fines académicos y de investigación.

El estudio se realizó utilizando una base de datos generada en un proyecto de investigación ya concluido, por lo que para el presente estudio no se realizará intervención alguna en los contactos.

Se tomaron en cuenta las disposiciones legales en materia de Bioética que señala la Ley General de Salud de los Estados Unidos Mexicanos (53), en el Título Quinto Investigación para la salud, Capítulo Único, Artículo 100, Fracción I, II, III y IV relativos a la investigación en el área de la salud con seres humanos, la Ley de Salud del Estado de Zacatecas (54) y la Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012 (55), que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos.

Se registró la investigación con clave GVII 14-2013 ante el Comité Académico y con registro CEIFE-2013-072 ante el comité de ética de la Facultad de Enfermería de la UASLP el día 23 de agosto y el 6 de noviembre de 2013 respectivamente de 2013 (**anexo 2 y 3**). Se autorizó revisar y trabajar con la base de datos original por parte de la Dra. Carmen Judith Serrano Escobedo, responsable técnico del proyecto en Zacatecas (**anexo 4**). Se declaró que no existe conflicto de intereses en cuanto al uso de la base de datos y los resultados obtenidos, entre la tesista: Q.F.B. Diana Lizeth Medina Jasso, su director: Dr. Joel Monarréz Espino y co-directora: Dra. Carmen Judith Serrano Escobedo (**anexo 5**). Además se declara que el producto del análisis de datos para originar dicha tesis es propiedad intelectual de la tesista, siendo ella la autora principal.

VII. RESULTADOS

7.1. Descripción de la obtención de la muestra

Inicialmente, se tenían 49 casos índice con TB pulmonar diagnosticados entre el 2008 y 2010 por parte de la secretaría de salud en el estado de Zacatecas, de ellos la mayoría fueron diagnosticados con BAAR positivo y una minoría no tenía información del método de diagnóstico utilizado. Estos a su vez tenían 215 contactos potenciales, de los cuales el 80.5% estuvo presente en las visitas, de ellos 18 por diferentes situaciones no se incluyeron en la muestra, dando como resultado un total de 155 contactos cercanos a casos de TB pulmonar como muestra para el estudio (**figura 5**).

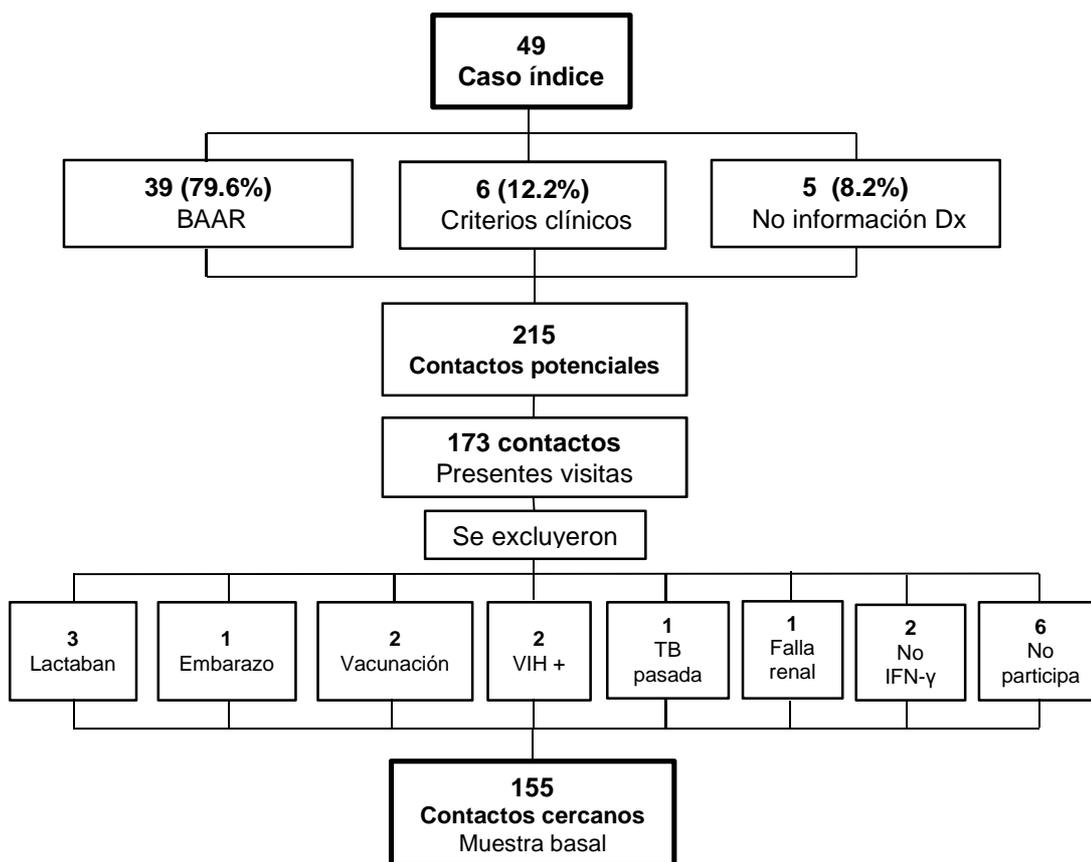


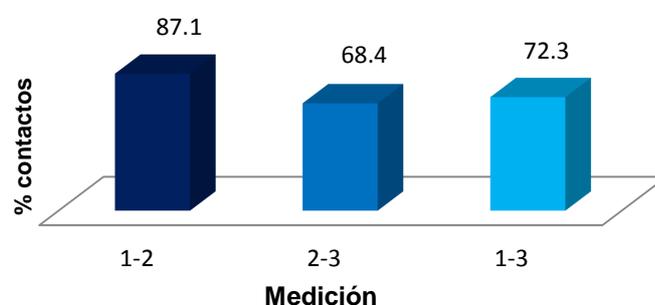
Figura 5. Descripción de la obtención de muestra de contactos, a partir de sus respectivos casos índices, Cohorte de Zacatecas, México 2010-2012.

Fuente: elaboración propia.

7.2. Proporción de contactos con seguimiento y por método diagnóstico del caso índice

La mayoría de los contactos en este estudio de seguimiento tuvieron la primera y segunda medición del QFT-IT y la PPD, es decir, la medida basal y las subsecuentes 12 meses después, en cambio solo 106 contactos tuvieron la segunda y tercer medida de las pruebas diagnósticas (**gráfico 1**).

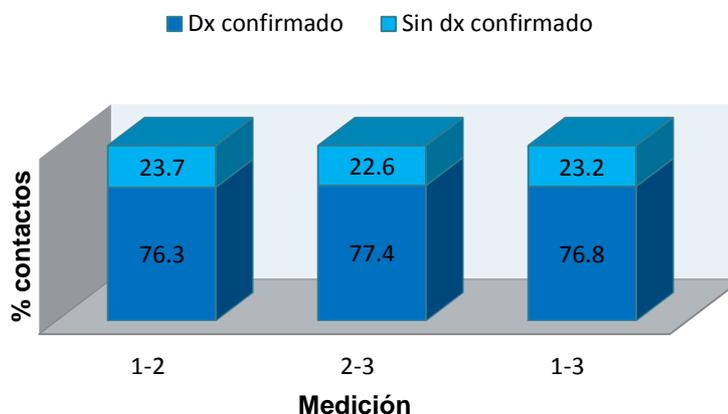
Gráfico 1. Proporción de contactos con seguimiento en las tres mediciones del QFT-IT y PPD. Cohorte de Zacatecas, México 2010-2012.



Fuente: elaboración propia.

En el **gráfico 2**, se observa que en las tres mediciones la mayoría de los casos índice en los contactos tuvieron diagnóstico confirmado por BAAR y/o cultivo, siendo mayor la proporción en la medición 1-3.

Gráfico 2. Tres mediciones de seguimiento en los contactos cercanos a casos de TB pulmonar con y sin dx confirmado.



Fuente: elaboración propia.

7.3. Características basales de la muestra

El estado civil tuvo una diferencia significativa ($p < 0.05$) entre los contactos con y sin diagnóstico confirmado, al realizar una regresión lineal tomando como referencia el estado civil soltero, la unión libre resultó significativa ($p = 0.001$); en el resto de las características basales no hay diferencia significativa (**tabla 1**).

Tabla 1. Características basales de los contactos de casos índices con y sin diagnóstico confirmado de TB pulmonar (BAAR y/o cultivo positivo), cohorte de Zacatecas 2010-2012.

Variables	Categoría	Diagnóstico confirmado, n (%)		
		Sí, n=119	p*	No, n=36
Sexo	Hombre	50 (42.0)	0.25	11 (30.6)
	Mujer	69 (58.0)		25 (69.4)
Edad en años	<30	31 (26.1)		14 (38.9)
	30-39	29 (24.4)		3 (8.3)
	40-49	21 (17.6)		10 (27.8)
	≥50	38 (31.9)		9 (25.0)
IMC en kg/m ²	<18.5	1 (0.8)		1 (2.8)
	18.5-24.9	50 (42.0)		9 (25.0)
	25.0-29.9	45(37.8)		14 (38.9)
	30.0-34.9	20 (16.8)		8 (22.2)
	35.0-39.9	3 (2.5)		4 (11.1)
Vacuna de BCG	Sí	105 (88.2)	0.77	31 (86.1)
	No	14 (11.8)		5 (13.9)
Parentesco	Consanguíneo 1 ^{er} grado	53 (44.5)	0.68	14 (38.9)
	Consanguíneo 2 ^{do} grado	24 (20.2)		9 (25.0)
	Consanguíneo 3 ^{er} grado	3 (2.5)		-
	No consanguíneo	39 (32.8)		13 (36.1)
Estado civil	Soltero	24 (20.2)	0.02	4 (11.1)
	Casado	74 (62.2)		19 (52.8)
	Unión libre	11 (9.2)		11 (30.6)
	Divorciado/separado	4 (3.4)		1 (2.8)
	Viudo	6 (5.0)		1 (2.8)
Escolaridad en años	0	8 (6.7)	0.24	-
	1-6	47 (39.5)		17 (47.2)
	≥7	64 (53.8)		19 (52.8)

CONTINÚA....

Tabla 1. CONTINUACIÓN. Características basales de los contactos de casos índices con y sin diagnóstico confirmado de TB pulmonar (BAAR y/o cultivo positivo), cohorte de Zacatecas 2010-2012.

Variables	Categoría	Diagnóstico confirmado, n (%)			
		Sí, n=119	p*	No, n=36	
Actividad laboral	Empleado	58 (48.7)	0.19	13 (36.1)	
	Desempleado	6 (50.0)		2 (5.6)	
	Estudiante	3 (2.5)		3 (8.3)	
	Ama de casa	41 (34.5)		17 (47.2)	
	Otro	11 (9.2)		1 (2.8)	
Tipo de contacto ¹	Irregular/ocasional	26 (21.8)	0.69	9 (25.0)	
	Cercano/Muy cercano	93 (78.2)		27 (75)	
Horas de exposición ²	1-500 h	50 (42.0)	0.17	18 (50)	
	>500h	31 (26.1)		4 (11.1)	
	Indeterminado	38 (31.9)		14 (38.9)	
Comparte recámara	Sí	41 (34.5)	0.45	10 (27.8)	
	No	78 (65.5)		26 (72.2)	
PPD en mm	≥ 5	64 (53.8)	0.63	21 (58.3)	
	< 5	55 (46.2)		15 (41.7)	
	≥ 10	41 (34.5)		0.43	15 (41.7)
	< 10	78 (65.5)			21 (58.3)
QFT-IT en UI/mL	≥ 0.35	51 (42.9)	0.47	13 (36.1)	
	< 0.35	68 (57.1)		23 (63.9)	
1-2 medición	Sí	103 (86.6)	1.00	32 (88.9)	
	No	16 (13.4)		4 (11.1)	
1-3 medición	Sí	86 (72.3)	0.99	26 (72.2)	
	No	33 (27.7)		10 (27.8)	
2-3 medición	Sí	82 (68.9)	0.80	24 (66.7)	
	No	37 (31.1)		12 (33.3)	

* Prueba de Chi² de Pearson

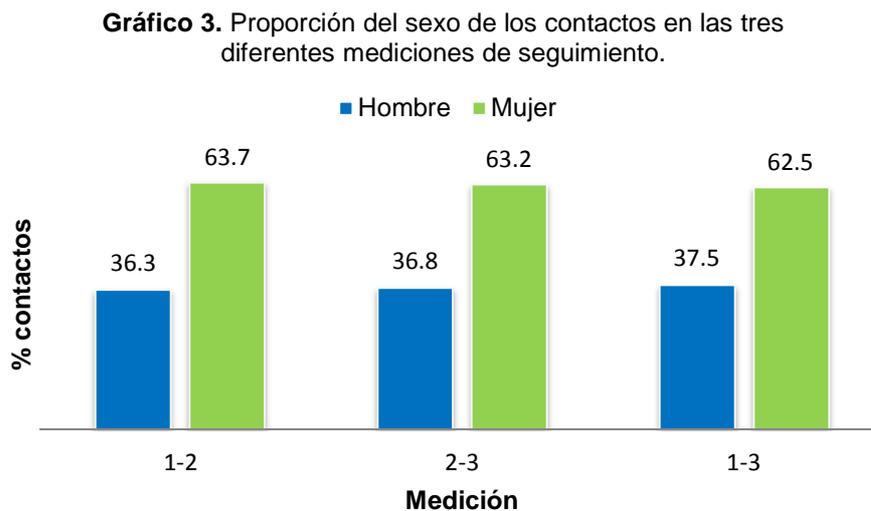
¹ Calculado a partir de un cuestionario aplicado a los contactos después de que el caso índice fue tratado (período de no contagio): Muy cerca de 5-7 días a la semana con ≥30 horas por semana; cerca 5-7 días a la semana con 21-30 horas por semana; irregular 1-4 días a la semana con 6-20 horas por semana y ocasional 1-4 días a la semana con <6 horas por semana.

² Recabado de un cuestionario aplicado al caso índice cuando estaba sintomático y sin tratamiento (período de contagio).

Fuente: elaboración propia.

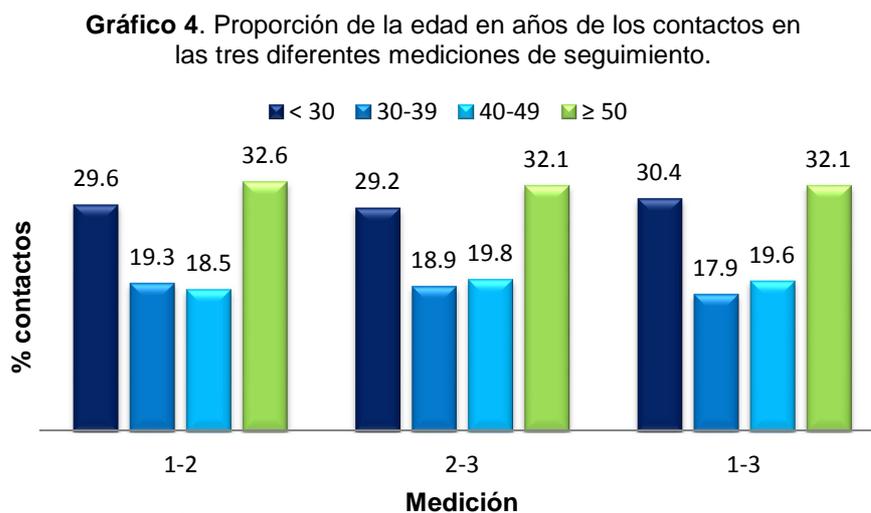
7.4. Características de los contactos seguidos por período

En las tres mediciones del seguimiento la proporción de mujeres fue mayor que la de los hombres, siendo la variación mayor del 1.2% entre la medición 1-2 y la medición 1-3 (**gráfico 3**).



Fuente: elaboración propia.

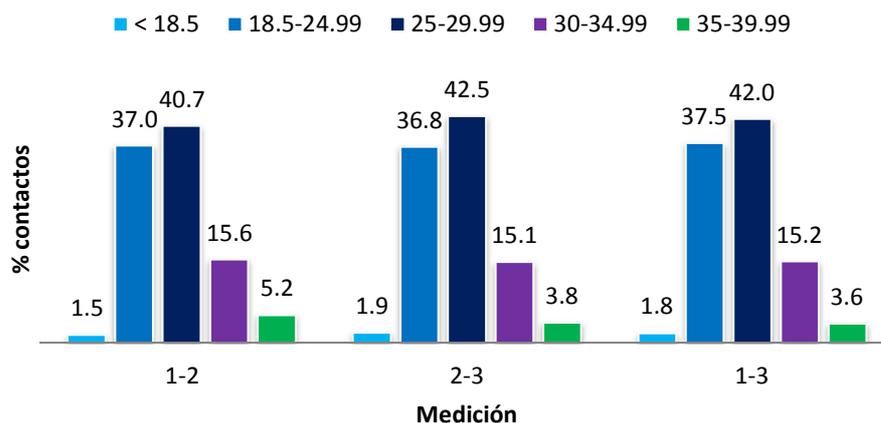
Asimismo la edad de mayor prevalencia fue la de ≥ 50 años y la de menor de 30-39 años a excepción de la medición 1-2 que corresponde 40-49 años (**gráfico 4**).



Fuente: elaboración propia.

La mayoría de los contactos en las tres mediciones presentan sobrepeso, seguido de peso normal, la minoría presenta bajo peso (**gráfico 5**).

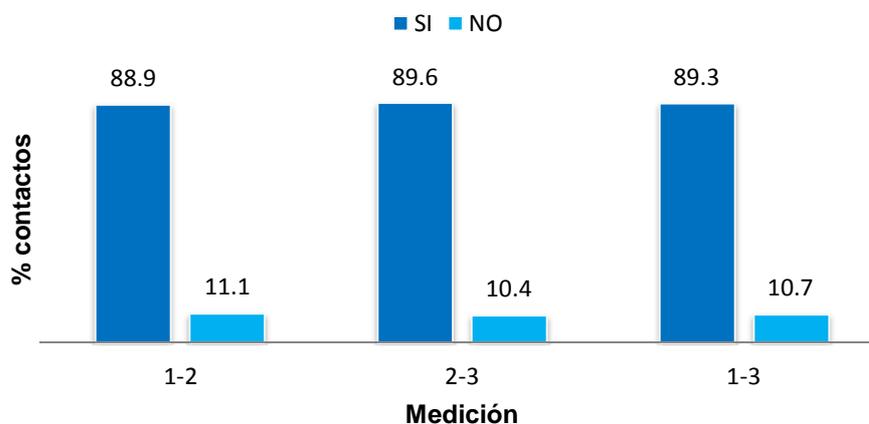
Gráfico 5. Proporción del IMC en kg/m² de los contactos en las tres diferentes mediciones de seguimiento.



Fuente: elaboración propia.

El número de contactos con vacunación con BCG es la mayoría en las tres mediciones, siendo 120, 95 y 100, para medición 1-2, 2-3 y 1-3 respectivamente (**gráfico 6**).

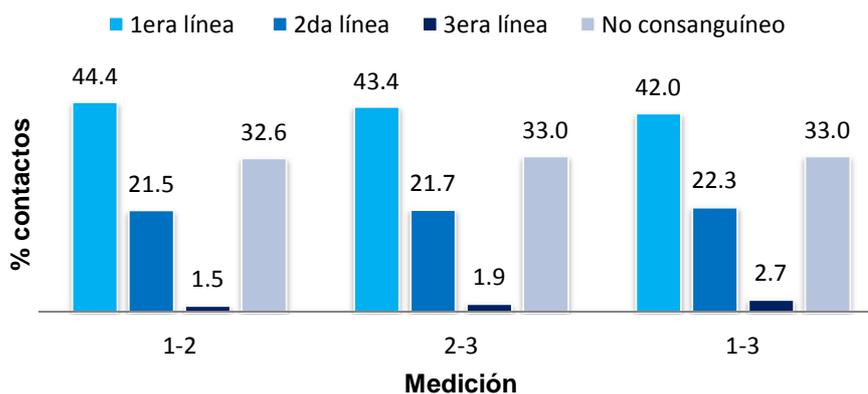
Gráfico 6. Proporción de contactos con vacunación de BCG en las tres diferentes mediciones de seguimiento.



Fuente: elaboración propia.

La primera línea de consanguineidad correspondiente a los hijos (as) y padre o madre de los contactos con el caso índice fue la de mayor prevalencia en las tres mediciones, siendo ligeramente mayor en la medición 1-2 con 60 contactos de 135. La prevalencia fue seguida por aquellos contactos que no comparten lazo de consanguineidad con el caso índice. La de menor proporción fue la tercera línea de consanguineidad correspondiente a ser tío (a) o primo (a) del caso índice (**gráfico 7**).

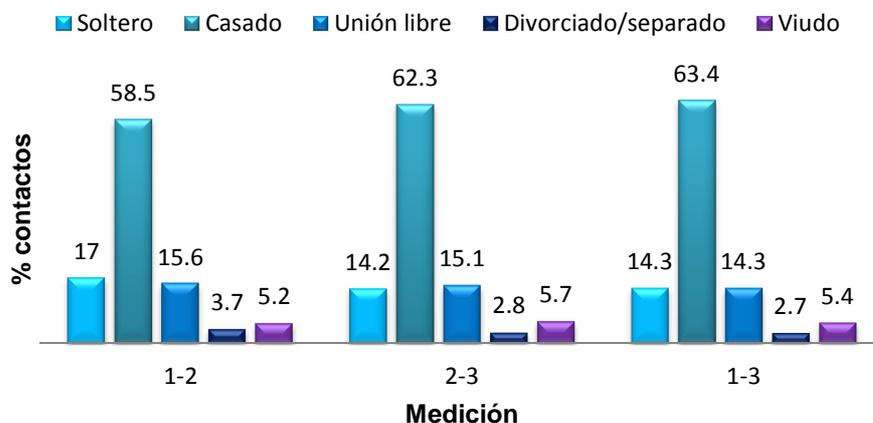
Gráfico 7. Proporción del parentesco por consanguineidad de los contactos con el caso índice en las tres diferentes mediciones de seguimiento.



Fuente: elaboración propia.

El estar casado con el caso índice, fue el estado civil más predominante en las tres mediciones, siendo mayor en la medición 1-3 con 71 contactos de 112. El estado civil que le siguió varió conforme a la medición, en la 1-2 fue estar soltero, en 2-3 vivir en unión libre y en 1-3 fueron equivalentes estar solteros y en unión libre. La minoría de contactos en las tres mediciones está divorciado o separado (**gráfico 8**).

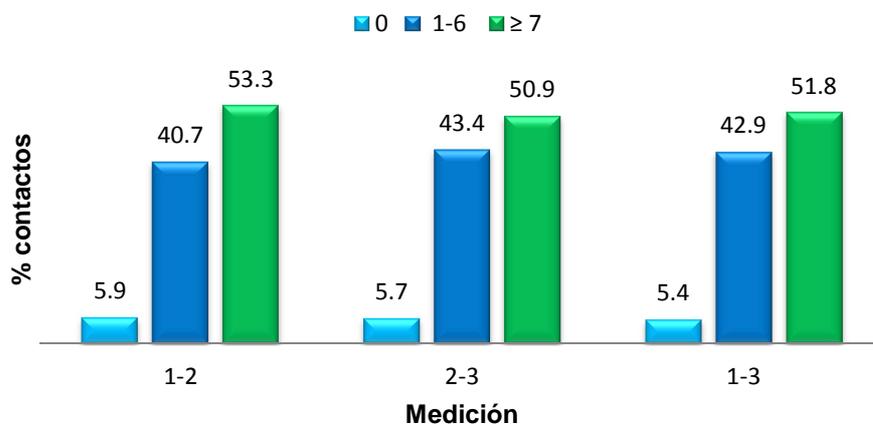
Gráfico 8. Proporción del estado civil de los contactos en las tres diferentes mediciones de seguimiento.



Fuente: elaboración propia.

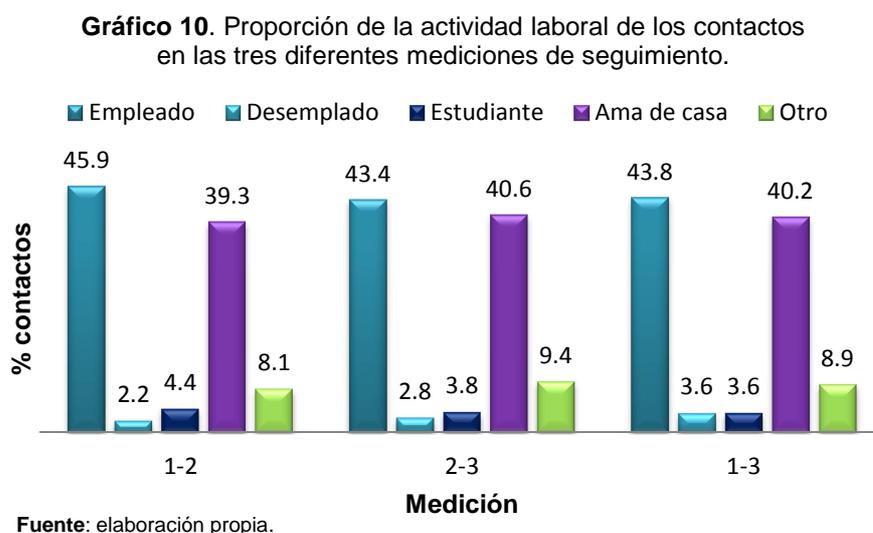
Tener ≥ 7 años de escolaridad, fue la más prevalente en la cohorte estudiada independientemente las mediciones, pero siendo más alta en la medición 1-2, lo que corresponde a 54 casos de 106; esta variable fue seguida de 1-6 años, la cual fue más prevalente en la medición 2-3. La de menor prevalencia fue 0 años de escolaridad variando 0.5% entre la medición de mayor y menor prevalencia en las tres mediciones (**gráfico 9**).

Gráfico 9. Proporción de la escolaridad en años de los contactos en las tres diferentes mediciones de seguimiento.



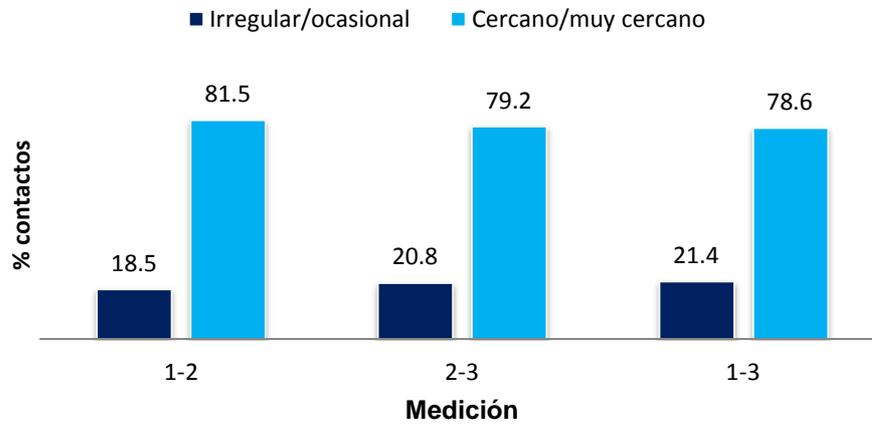
Fuente: elaboración propia.

La mayoría de los contactos en las tres mediciones estaba trabajando como empleado, de estos la mayoría en la medición 1-2 con 62 contactos de 135. Le sigue ser ama de casa, siendo ligeramente mayor en la medición 2-3 con 43 contactos de 106. Los menores casos de actividad laboral son en la medición 1-2 y 2-3 para desempleados y en la medición 1-3 empató entre ser desempleado y estudiante (**gráfico 10**).



Como podemos observar en el **gráfico 11**, la mayoría de los contactos en las tres mediciones reportó tener una convivencia de 5 a 7 días a la semana con ≥ 30 y 21 a 30 horas a la semana, lo que corresponde ser contacto muy cercano y cercano al caso índice respectivamente. Siendo mayor esa proporción en la medición 1-2 con 110 contactos de 135.

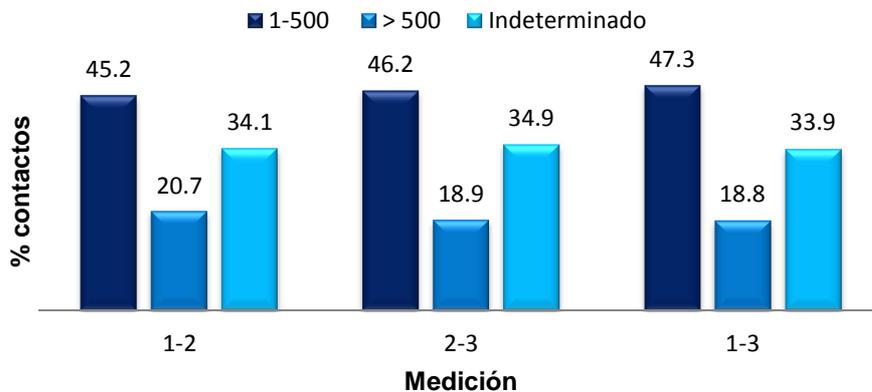
Gráfico 11. Proporción del tipo de contacto en las tres diferentes mediciones de seguimiento.



Fuente: elaboración propia.

El total de horas de exposición, reportadas por el caso índice durante el periodo de contagio con mayor proporción fue entre 1 a 500 horas en las tres mediciones, siendo mayor en la medición 1-3 con 53 contactos de 112. A esta exposición le siguió el valor indeterminado, es decir, el no reportar las horas de convivencia al mes o meses sin tratamiento del caso índice en las tres mediciones. La minoría de los contactos tuvo > 500 horas de exposición con el caso índice en las tres mediciones (**gráfico 12**).

Gráfico 12. Proporción del tiempo total de exposición en horas de los contactos con el caso índice con TB pulmonar en las tres diferentes mediciones de seguimiento.

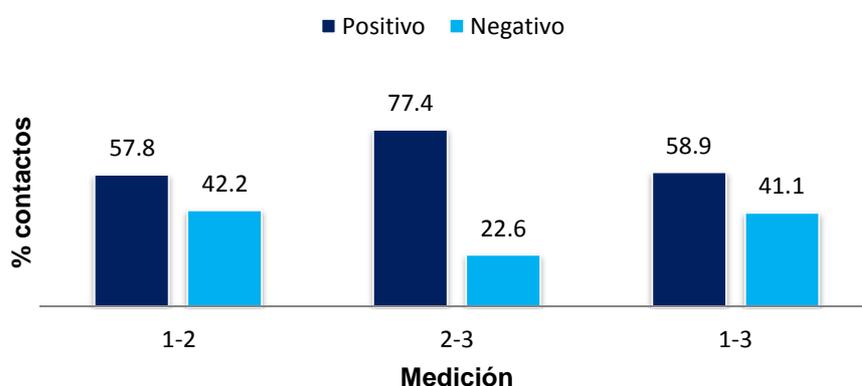


Fuente: elaboración propia.

7.5. Prevalencia de TBL por período de seguimiento

Más del 50% de los contactos en las tres mediciones dieron positiva la prueba para TBL a través de la PPD basal con punto de corte 5 mm, siendo mayor en la medición 2-3 con 82 contactos de 106 (**gráfico 13**).

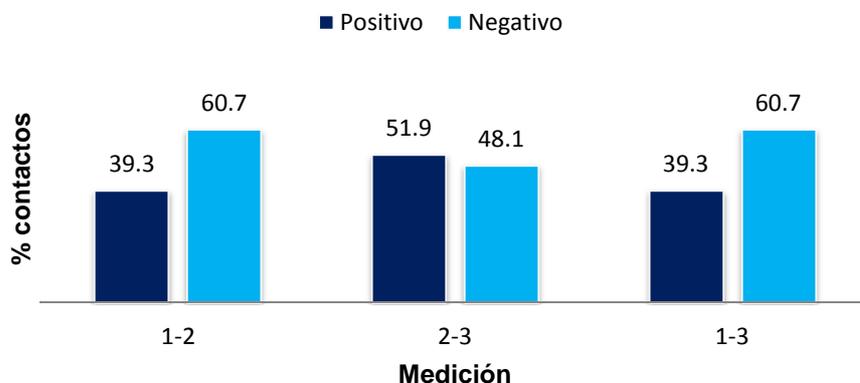
Gráfico 13. Proporción de resultado positivo y negativo en la prueba de la PPD basal con punto de corte 5 mm en las tres diferentes mediciones de seguimiento.



Fuente: elaboración propia.

Así mismo tomando el punto de corte de 10 mm para la misma prueba se observa que en la medición 1-2 y 1-3 la mayor proporción de contactos dieron resultado negativo (**gráfico 14**).

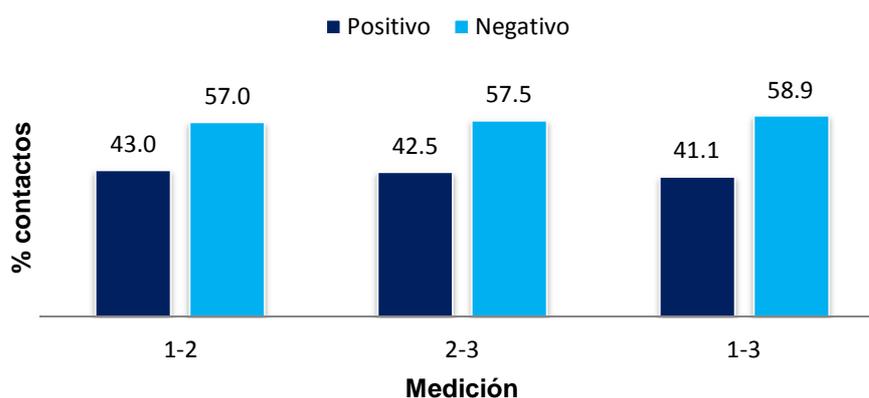
Gráfico 14. Proporción de resultado positivo y negativo en la prueba de la PPD con punto de corte 10 mm en las tres diferentes mediciones de seguimiento.



Fuente: elaboración propia.

En cuanto a la prueba del QFT-IT, se observa que más del 50% de los contactos dieron un resultado negativo en las tres mediciones, siendo mayor en la medición 2-3 con 61 contactos de 106 (**gráfico 15**).

Gráfico 15. Proporción de resultado positivo y negativo en la prueba del QFT-IT en las tres diferentes mediciones de seguimiento.



Fuente: elaboración propia.

En el **anexo 6**, se comparan las características seleccionadas entre los contactos que completaron el seguimiento en la medición 1-2, 2-3 y 1-3 y los que no siguieron.

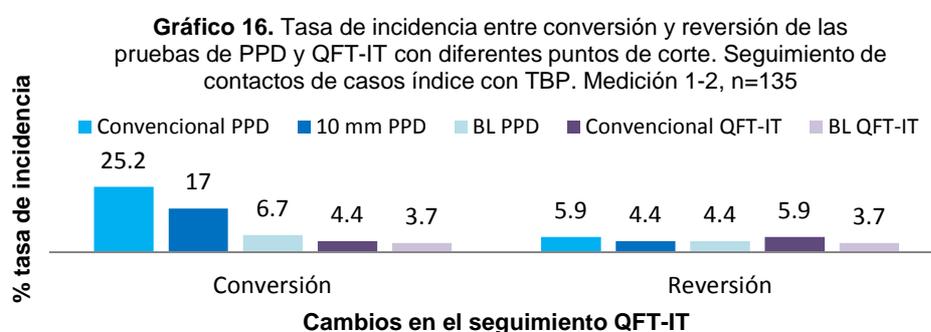
Se observa que para la medición 1-2, existieron varias características significativas tales como el ser hombre ($p=0.04$), la actividad laboral ($p=0.001$), ser contacto cercano/muy cercano ($p=0.002$) y tener PPD positivo con punto de corte $\geq 10\text{mm}$ ($p=0.04$), así mismo las personas que se perdieron en el seguimiento tuvieron menor mediana de edad en años de 38 frente a 40 ($p=0.46$) y tuvieron ligeramente menor mediana del IMC en kg/m^2 de 25.6 frente a 25.9 ($p=0.08$). Los niveles más altos de medianas del QFT-IT son en los contactos con seguimiento que los sin seguimiento (0.08 vs 0.06, $p=0.08$), así como de la PPD (7.0 vs 3.5, $p=0.06$).

En la medición 2-3 y 1-3 se observa que no se alcanzaron diferencias estadísticamente significativas entre los contactos que se siguieron y los que no se siguieron. Sin embargo para la medición 2-3 la mediana de edad en años fue

menor en los contactos que no se siguieron 36 frente a 40 ($p=0.98$) y la mediana del IMC en kg/m^2 fue mayor en los que se perdieron en el seguimiento en comparación con los que siguieron 26.7 frente a 25.7 ($p=0.37$). Para la medición 1-3 la mediana de edad en años fue menor en los que no siguieron 37 frente a 40 ($p=0.74$) y la mediana del IMC en kg/m^2 fue mayor en los que se perdieron en el seguimiento 26.4 frente a 25.7 ($p=0.44$). La mediana del QFT-IT fue menor en los contactos con seguimiento 1-3 que sin seguimiento (0.06 vs 0.12, $p=0.33$), asimismo la mediana de la PPD fue mayor en los contactos con seguimiento que sin seguimiento (6.0 vs 4.0, $p=0.52$). En ninguna de las tres mediciones se encontró una diferencia significativa en el tiempo de exposición con el paciente con tuberculosis.

7.6. Incidencia de conversión y reversión por período de seguimiento

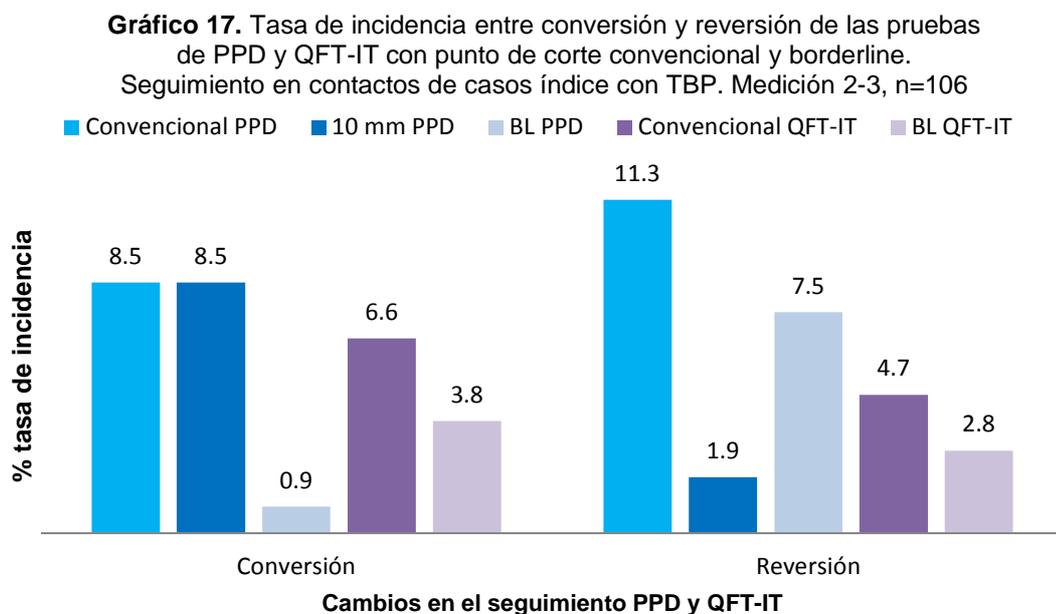
En el **gráfico 16**, se observan las tasas de incidencia de conversión y reversión de la PPD y QFT-IT en la medición 1-2. Conforme los criterios se hicieron más estrictos la incidencia de conversiones y reversiones de ambas pruebas disminuye, a excepción del criterio de reversión para PPD convencional y 10 mm el cual no cambió. La prueba del QFT-IT reportó tanto las menores tasas de conversión como de reversión frente a la PPD en los criterios utilizados a excepción de reversión con punto de corte convencional, pero ninguno con significancia estadística. Las menores tasas de conversión y reversión del QFT-IT observadas fueron de 3.7% utilizando punto de corte *borderline*.



Fuente: elaboración propia.

Las conversiones y reversiones del QFT-IT medición 1-2 fueron menores cuando se tenía PPD basal ≥ 10 mm. Las reversiones de la PPD fueron más bajas cuando había QFT-IT basal ≥ 0.35 UI/mL (**anexo 7**).

En el **gráfico 17**, se observan las tasas de conversión y reversión de la PPD y el QFT-IT para la medición 2-3. La menor tasa de conversión y reversión fue para la prueba PPD utilizando punto de corte borderline y 10 mm respectivamente. Las mayores tasas fueron para PPD con punto de corte convencional. No hubo diferencia estadística entre las conversiones y reversiones de ambas pruebas independientemente el criterio utilizado para definir las.

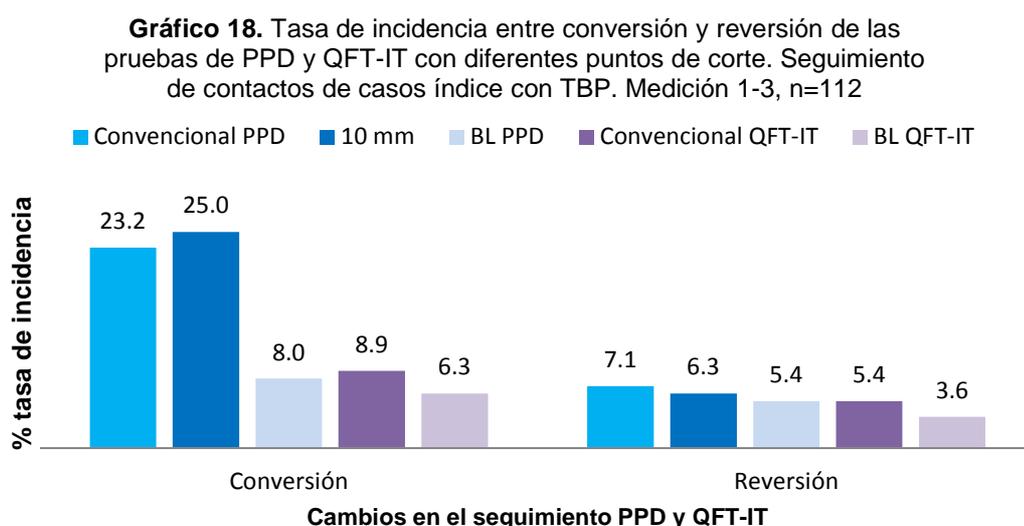


Fuente: elaboración propia.

Las conversiones y reversiones del QFT-IT medición 2-3, fueron menores cuando se tenía PPD basal < 5 mm. Las conversiones y reversiones de la PPD fueron más bajas cuando había QFT-IT basal ≥ 0.35 UI/mL (**anexo 8**).

En el **gráfico 18**, se observan las tasas de conversión y reversión de la PPD y el QFT-IT para la medición 1-3. La menor tasa de conversión y reversión fue para la

prueba del QFT-IT utilizando punto de corte *borderline* (6.3 y 3.6% respectivamente). La mayor tasa de conversión y reversión fue para la prueba PPD con punto de corte 10 mm y convencional respectivamente. Al comparar las conversiones y reversiones de ambas pruebas según los criterios para definir las no se encontró diferencia significativa ($p < 0.05$).

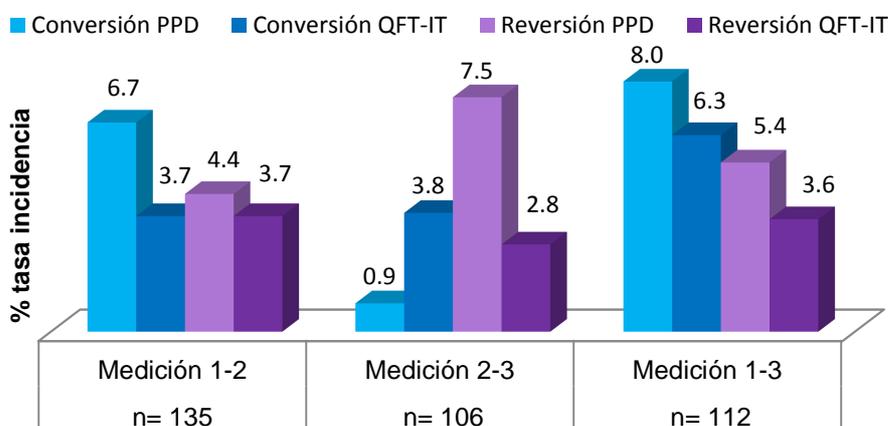


Fuente: elaboración propia.

Las conversiones y reversiones del QFT-IT 1-3 medición fueron menores cuando se tenía PPD basal < 5 y 10 mm. Las conversiones y reversiones de la PPD fueron más bajas cuando había QFT-IT basal ≥ 0.35 UI/mL (**anexo 9**).

Existe una variabilidad en las tasas de incidencias de conversiones y reversiones en las tres diferentes mediciones (1-2, 2-3 y 1-3) utilizando punto de corte *borderline*. La menor tasa de incidencia tanto de conversión como de reversión en la medición 1-2 y 1-3 es atribuida al QFT-IT, comparado con la PPD. Se observa una tendencia descendente entre conversiones y reversiones de la PPD y QFT-IT en la medición 1-3. La mayor proporción de conversión de la PPD y el QFT-IT fue en la medición 1-3, con 8 y 6.3% respectivamente. La mayor proporción de reversión de la PPD fue en la medición 2-3 con 7.5% y la mayor del QFT-IT fue en la medición 1-2 (**gráfico 19**).

Gráfico 19. Tasas de incidencias de conversiones y reversiones de PPD y QFT-IT en tres mediciones, con punto de corte borderline. Seguimiento en contactos de casos índice con TBP



Fuente: elaboración propia.

En la **tabla 2**, se observa como las tasas de incidencias de conversión para la PPD disminuyen conforme los criterios se hacen más estrictos en cada una de las mediciones de seguimiento (1-2, 2-3 y 1-3). Las mayores tasas de conversiones se presentan en la medición 1-3 y las menores en la medición 2-3.

No hubo diferencias significativas ($p < 0.05$) entre las conversiones y reversiones del QFT-IT y la PPD en ninguna medición y criterio utilizado.

Tabla 2. Tasa de incidencia de conversiones de PPD con definiciones convencionales y las propuestas por Pai M, en las tres mediciones.

Criterios de Conversión	Medición, n (%)		
	1-2 n = 135	2-3 n = 106	1-3 n = 112
PPD Convencional			
Línea base PPD < 5 mm y de seguimiento PPD ≥ 5 mm.	34 (25.2)	9 (8.5)	26 (23.2)
Línea base PPD < 10 mm y de seguimiento PPD ≥ 10 mm.	23 (17.0)	9 (8.5)	28 (25.0)
PPD según Pai M.			
Línea base PPD < 10 mm y de seguimiento PPD ≥ 10 mm con un incremento de 6 mm.	17 (12.6)	6 (5.7)	25 (22.3)
Línea base PPD < 10 mm y de seguimiento PPD ≥ 10 mm con un incremento de 10 mm.	11 (8.1)	3 (2.8)	14 (12.5)

Fuente: elaboración propia

7.7. Concordancias entre pruebas para convertir, revertir y quedar positivo/negativo

En el **anexo 10**, se observa una mayor concordancia en la medición 1-3 entre quedar positivo, quedar negativo, convertir y revertir del QFT-IT y la PPD comparado con las otras dos mediciones con punto de corte convencional, aunque el coeficiente kappa es muy pobre ($k= 0.274$).

La concordancia entre las pruebas del QFT-IT y la PPD con punto de corte de 10 mm para PPD, se observa en el **anexo 11**, donde existe una mayor concordancia en la medición 1-2 de seguimiento entre ambas pruebas y una menor en la medición 1-3. Los coeficientes kappa son más altos al tomar en cuenta PPD con punto de corte 10 mm, que al tomar 5 mm (**anexo 10 y 11**).

La mayor concordancia entre las pruebas del QFT-IT y la PPD fue para la medición 1-2 de seguimiento, tomando como punto de corte *borderline* (**anexo 12**). Las concordancias son muy similares al tomar en cuenta el punto de corte de 10 mm para PPD y el *borderline* para QFT-IT en las diferentes mediciones.

7.8. Análisis bivariados de conversión y reversión por período de seguimiento

En los **anexos 13 al 18**, se observan los análisis bivariados de conversión y reversión realizados a las pruebas de la PPD y el QFT-IT con puntos de corte convencional y *borderline*, para las tres mediciones de seguimiento (1-2, 2-3 y 1-3). Se logra apreciar la variabilidad en significancias estadísticas por prueba y medición, la mayoría coincidiendo en las discordancias en las pruebas basales. Aunque se esperaba significancia estadística para convertir en el total de horas de exposición del contacto con el caso índice y dormir en el mismo cuarto, no fue así.

7.9. Factores asociados a la conversión y reversión por período de seguimiento

Prueba de PPD, medición 1-2 punto de corte convencional

Aquellos contactos con discordancia basal PPD 5mm-/QFT-IT+ tuvieron 23.8 veces más riesgo de convertir ($p=0.004$) frente a quedar positivo/negativo, aunque haber vivido en EU se encuentra en el límite de la significancia, el intervalo de confianza toca el valor nulo en la conversión. Los contactos con tiempo de exposición indeterminado y discordancia basal PPD 10mm+/QFT-IT- tuvieron 8.5 y 4.5 veces más riesgo ($p=0.05$ y 0.06) de revertir frente a quedar positivo/negativo (tabla 3).

Tabla 3. Resultados de la regresión logística multinomial para predecir conversión y reversión de PPD con punto de corte convencional, frente a quedar positivo/negativo en el seguimiento de contactos cercanos a casos índices con tuberculosis pulmonar activa. Medición 1-2, $n = 135$.

Variables explicativas	Conversión frente a quedar positivo/negativo		Reversión frente a quedar positivo/negativo	
	OR crudo (95% IC)	p	OR crudo (95% IC)	p
Edad, años (ref < 30)				
30-39	1.7 (0.5-5.1)	0.37	3.7 (0.3-44.3)	0.29
40-49	1.9 (0.6-5.9)	0.27	6.4 (0.6-67.4)	0.12
≥ 50	0.9 (0.3-2.6)	0.85	1.8 (0.1-21.0)	0.63
Sexo = hombre	1.8 (0.8-4.0)	0.15	0.7 (0.1-3.5)	0.63
BCG = SI	5.3 (0.7-42.7)	0.11	1.1 (0.1-10.0)	0.90
IMC, kg/m ² (ref normal)				
Sobrepeso	0.6 (0.3-1.6)	0.36	5.4 (0.6-46.9)	0.12
Tiempo de exposición ¹ , (ref 1-500 h)				
>500	0.9 (0.3-2.9)	0.97	4.6 (0.4-53.7)	0.22
Indeterminado	1.7 (0.7-4.1)	0.23	8.5 (0.9-76.8)	0.05
Tipo contacto ² (ref Irregular/ocasional)				
Cercano/muy cercano	0.5 (0.1-1.3)	0.14	0.5 (0.9-2.9)	0.46
Dormir en el mismo cuarto = SI	2.0 (0.9-4.6)	0.07	1.4 (0.3-6.3)	0.66
Haber vivido en otro estado=SI	2.0 (0.8-4.6)	0.09	0.9 (0.1-5.0)	0.96
Haber vivido en EU=SI	2.5 (1.0-6.1)	0.05	0.7 (0.0-6.4)	0.78
PPD 5mm+/QFT-IT- = SI	*	-	9.6 (1.8-51.4)	0.008
PPD 5mm-/QFT-IT+ = SI	23.8 (2.8-202.4)	0.004	*	-
PPD 10mm+/QFT-IT- = SI	*	-	4.5 (0.9-21.3)	0.06
PPD 10mm-/QFT-IT+ = SI	2.1 (0.7-6.2)	0.15	2.7 (0.5-15.6)	0.24

¹ Reportado por el caso índice

² Reportado por los contactos

* No se pudo calcular (error de precisión)

Fuente: elaboración propia.

Prueba de QFT-IT, medición 1-2 punto de corte *borderline*

Aunque se esperaba que el tiempo de exposición fuera significativo en la probabilidad de convertir frente a quedar positivo/negativo, se observa que no lo fue. Ninguna variable analizada está asociada con conversión o reversión del QFT-IT punto de corte *borderline* frente a quedar positivo/negativo. (**tabla 4**).

Tabla 4. Resultados de la regresión logística multinomial para predecir conversión y reversión de QFT-IT con punto de corte *borderline*, frente a quedar positivo/negativo en el seguimiento de contactos cercanos a casos índices con tuberculosis pulmonar activa. Medición 1-2, n = 135.

Variables explicativas	Conversión frente a quedar positivo/negativo		Reversión frente a quedar positivo/negativo	
	OR crudo (95% IC)	p	OR crudo (95% IC)	p
Edad, años (ref < 30)				
30-39	0.7 (0.0-9.0)	0.83	1.5 (0.0-25.8)	0.76
40-49	*	-	3.2 (0.3-37.5)	0.35
≥ 50	0.9 (0.1-6.7)	0.92	0.9 (0.0-15.0)	0.83
Sexo = hombre	1.2 (0.2-7.9)	0.79	7.6 (0.8-70.3)	0.07
BCG = SI	0.1 (0.0-1.0)	0.06	0.4 (0.0-4.1)	0.46
IMC, kg/m ² (ref normal)				
Sobrepeso	0.5 (0.0-3.4)	0.52	0.2 (0.0-1.9)	0.16
Tiempo de exposición ¹ , (ref 1-500 h)				
>500	4.4 (0.4-50.5)	0.23	*	-
Indeterminado	2.7 (0.2-30.9)	0.42	0.9 (0.1-5.6)	0.91
Tipo contacto ² (ref Irregular/ocasional)				
Cercano/muy cercano	0.9 (0.1-8.4)	0.92	0.9 (0.1-8.4)	0.92
Dormir en el mismo cuarto = SI	2.8 (0.4-17.7)	0.26	0.5 (0.0-4.3)	0.51
Haber vivido en otro estado=SI	0.6 (0.1-5.7)	0.67	3.7 (0.6-23.1)	0.16
Haber vivido en EU=SI	1 (0.1-9.3)	1.0	1 (0.1-9.3)	1.0
TST 5mm+/QFT-IT- = SI	2.5 (0.4-15.9)	0.32	*	-
TST 5mm-/QFT-IT+ = SI	*	-	4.2 (0.4-42.8)	0.22
TST10mm+/QFT-IT- = SI	2.1 (0.2-20.7)	0.50	*	-
TST10mm-/QFT-IT+ = SI	*	-	4.2 (0.6-27.2)	0.12

¹ Reportado por el caso índice

² Reportado por los contactos

* No se pudo calcular (error de precisión)

Fuente: elaboración propia.

Prueba de la PPD, medición 2-3 punto de corte convencional

Los contactos que había vivido en otro estado y tuvieron discordancia PPD 10mm-/QFT-IT+ basal tienen 4 y 6.5 veces más riesgo de convertir ($p=0.05$ y 0.02) frente a quedar positivo/negativo en la prueba de la PPD con punto de corte convencional en la medición 2-3. Para reversión no se encontró asociación (**tabla 5**).

Tabla 5. Resultados de la regresión logística multinomial para predecir conversión y reversión de PPD con punto de corte convencional, frente a quedar positivo/negativo en el seguimiento de contactos cercanos a casos índices con tuberculosis pulmonar activa. Medición 2-3, $n = 106$.

Variables explicativas	Conversión frente a quedar positivo/negativo		Reversión frente a quedar positivo/negativo	
	OR crudo (95% IC)	p	OR crudo (95% IC)	p
Edad, años (ref < 30)				
30-39	8.2 (0.8-81.1)	0.06	4.1 (0.3-49.6)	0.26
40-49	5.8 (0.5-60.6)	0.14	5.8 (0.5-60.6)	0.14
≥ 50	1.0 (0.1-18.0)	0.96	6.4 (0.7-57.0)	0.09
Sexo = hombre	0.4 (0.1-2.1)	0.30	0.5 (0.1-1.9)	0.34
BCG = SI	1.0 (0.1-9.4)	0.95	*	-
IMC, kg/m ² (ref normal)				
Sobrepeso	3.2 (0.3-30.7)	0.30	0.4 (0.1-1.7)	0.23
Tiempo de exposición ¹ , (ref 1-500 h)				
>500	0.9 (0.2-5.4)	0.95	0.8 (0.1-4.3)	0.78
Indeterminado	0.5 (0.1-2.7)	0.41	0.8 (0.2-3.1)	0.77
Tipo contacto ² (ref Irregular/ocasional)				
Cercano/muy cercano	0.4 (0.1-1.9)	0.26	0.4 (0.1-1.6)	0.21
Dormir en el mismo cuarto = SI	0.9 (0.2-3.9)	0.90	0.9 (0.3-3.3)	0.89
Haber vivido en otro estado=SI	4.0 (0.9-16.6)	0.05	3.2 (0.9-11.2)	0.06
Haber vivido en EU=SI	1.2 (0.2-6.5)	0.80	0.4 (0.0-3.2)	0.38
PPD 5mm+/QFT-IT- = SI	*	-	*	-
PPD 5mm-/QFT-IT+ = SI	1.7 (0.8-41.0)	0.71	*	-
PPD 10mm+/QFT-IT- = SI	*	-	0.3 (0.0-2.7)	0.31
PPD 10mm-/QFT-IT+ = SI	6.5 (1.3-33.1)	0.02	*	-

¹ Reportado por el caso índice

² Reportado por los contactos

* No se pudo calcular (error de precisión)

Fuente: elaboración propia.

Prueba de QFT-IT, medición 2-3 punto de corte *borderline*

Los contactos con discordancia basal PPD 10mm+/QFT-IT-, tuvieron 15.5 veces más riesgo de convertir ($p=0.02$), frente a quedar positivo/negativo en la prueba del QFT-IT con punto de corte *borderline* en la medición 2-3 y aquellos que tenían discordancia basal PPD 5mm-/QFT-IT+ y PPD 10mm-/QFT-IT+ tuvieron 16 y 23.6 veces más riesgo de revertir ($p=0.04$ y 0.01) frente a quedar positivo/negativo en la prueba del QFT-IT con punto de corte *borderline* en la medición 2-3. Solo los contactos vacunados tuvieron factor protector con significancia para revertir ($p=0.01$) (tabla 6).

Tabla 6. Resultados de la regresión logística multinomial para predecir conversión y reversión de QFT-IT con punto de corte *borderline*, frente a quedar positivo/negativo en el seguimiento de contactos cercanos a casos índices con tuberculosis pulmonar activa. Medición 2-3, $n = 106$.

Variables explicativas	Conversión frente a quedar positivo/negativo		Reversión frente a quedar positivo/negativo	
	OR crudo (95% IC)	p	OR crudo (95% IC)	p
Edad, años (ref < 30)				
30-39	*	-	1.4 (0.0-25.0)	0.78
40-49	*	-	*	-
≥ 50	0.9 (0.1-6.8)	0.92	0.9 (0.0-15.1)	0.94
Sexo = hombre	1.7 (0.2-12.9)	0.58	0.8 (0.1-9.8)	0.58
BCG = SI	0.2 (0.0-2.8)	0.27	0.0 (0.0-0.5)	0.01
IMC, kg/m ² (ref normal)				
Sobrepeso	*	-	0.7 (0.0-13.1)	0.87
Tiempo de exposición ¹ , (ref 1-500 h)				
>500	1.2 (0.1-14.9)	0.84	2.5 (0.1-43.0)	0.51
Indeterminado	0.6 (0.1-7.5)	0.73	1.3 (0.1-21.7)	0.84
Tipo contacto ² (ref Irregular/ocasional)				
Cercano/muy cercano	*	-	0.5 (0.0-6.2)	0.62
Dormir en el mismo cuarto = SI	2 (0.2-14.8)	0.49	4.0 (0.4-45.7)	0.26
Haber vivido en otro estado=SI	0.7 (0.1-7.6)	0.82	*	-
Haber vivido en EU=SI	1.5 (0.1-15.2)	0.73	*	-
PPD 5mm+/QFT-IT- = SI	4.8 (0.5-47.9)	0.18	*	-
PPD 5mm-/QFT-IT+ = SI	*	-	16.0 (1.1-229.0)	0.04
PPD 10mm+/QFT-IT- = SI	15.5 (1.5-159.2)	0.02	*	-
PPD 10mm-/QFT-IT+ = SI	*	-	26.3 (2.1-326.8)	0.01

¹ Reportado por el caso índice

² Reportado por los contactos

* No se pudo calcular (error de precisión)

Fuente: elaboración propia.

Prueba de PPD, medición 1-3 punto de corte convencional

Dormir en el mismo cuarto y haber vivido en EU, tuvieron 3.2 veces más riesgo de convertir ($p=0.04$ y 0.02) y tener discordancia basal PPD10mm+/QFT-IT- hace que el contacto tenga 12.7 veces más riesgo de revertir ($p=0.002$) todo ello frente a quedar positivo/negativo en la prueba de la PPD con punto de corte convencional en la medición 1-3 (**tabla 7**).

Tabla 7. Resultados de la regresión logística multinomial para predecir conversión y reversión de PPD con punto de corte convencional, frente a quedar positivo/negativo en el seguimiento de contactos cercanos a casos índices con tuberculosis pulmonar activa. Medición 1-3, $n = 112$.

Variables explicativas	Conversión frente a quedar positivo/negativo		Reversión frente a quedar positivo/negativo	
	OR crudo (95% IC)	p	OR crudo (95% IC)	p
Edad, años (ref < 30)				
30-39	1.6 (0.5-5.2)	0.47	2.0 (0.1-34.8)	0.63
40-49	1.1 (0.3-3.9)	0.83	3.4 (0.3-41.3)	0.33
≥ 50	0.4 (0.1-1.4)	0.14	3.4 (0.4-32.8)	0.28
Sexo = hombre	0.9 (0.4-2.4)	0.90	0.2 (0-1.8)	0.16
BCG = SI	3.7 (0.4-30.2)	0.22	1.0 (0.1-9.3)	0.97
IMC, kg/m ² (ref normal)				
Sobrepeso	1.2 (0.5-3.5)	0.65	3.1 (0.6-16.6)	0.18
Tiempo de exposición ¹ , (ref 1-500 h)				
>500	0.7 (0.2-2.5)	0.59	0.7 (0-7.9)	0.82
Indeterminado	1.0 (0.4-2.8)	0.96	1.9 (0.4-9.6)	0.39
Tipo contacto ² (ref Irregular/ocasional)				
Cercano/muy cercano	0.7 (0.3-1.9)	0.49	1.8 (0.2-15.8)	0.59
Dormir en el mismo cuarto = SI	3.2 (1.3-7.9)	0.04	2.7 (0.6-11.8)	0.18
Haber vivido en otro estado=SI	1.5 (0.6-3.9)	0.37	0.9 (0.1-5.2)	0.96
Haber vivido en EU=SI	3.2 (1.1-9.0)	0.02	0.8 (0.1-7.7)	0.90
PPD 5mm+/QFT-IT- = SI	*	-	*	-
PPD 5mm-/QFT-IT+ = SI	*	-	*	-
PPD10mm+/QFT-IT- = SI	*	-	12.7 (2.6-62.7)	0.002
PPD10mm-/QFT-IT+ = SI	2.8 (0.9-8.6)	0.06	*	-

¹ Reportado por el caso índice

² Reportado por los contactos

* No se pudo calcular (error de precisión)

Fuente: elaboración propia.

Prueba de QFT-IT, medición 1-3 punto de corte *borderline*

Solo los contactos con discordancia basal PPD 10mm+/QFT-IT- tuvieron 6.1 veces más riesgo de convertir (p=0.02), frente a quedar positivo/negativo en la prueba del QFT-IT con punto de corte *borderline* en la medición 1-3. Nótese que con PPD 10mm se obtuvo mayor riesgo con menor significancia.

Tabla 8. Resultados de la regresión logística multinomial para predecir conversión y reversión de QFT-IT con punto de corte *borderline*, frente a quedar positivo/negativo en el seguimiento de contactos cercanos a casos índices con tuberculosis pulmonar activa. Medición 1-3, n = 112.

Variables explicativas	Conversión frente a quedar positivo/negativo		Reversión frente a quedar positivo/negativo	
	OR crudo (95% IC)	p	OR crudo (95% IC)	p
Edad, años (ref < 30)				
30-39	0.4 (0-3.8)	0.41	0.8 (0-9.2)	0.84
40-49	*	-	*	-
≥ 50	0.4 (0-2.4)	0.32	*	-
Sexo = hombre	1.3 (0.3-6.1)	0.74	1.7 (0.2-12.8)	0.59
BCG = SI	0.2 (0-1.4)	0.12	0.3 (0-3.1)	0.31
IMC, kg/m ² (ref normal)				
Sobrepeso	0.5 (0-3.4)	0.51	0.3 (0-2.7)	0.26
Tiempo de exposición ¹ , (ref 1-500 h)				
>500	1.9 (0.3-12)	0.51	*	-
Indeterminado	1.0 (0.2-6.4)	0.99	*	-
Tipo contacto ² (ref Irregular/ocasional)				
Cercano/muy cercano	1.7 (0.2-14.6)	0.64	0.8 (0-8.4)	0.87
Dormir en el mismo cuarto = SI	2.6 (0.6-12.4)	0.22	0.6 (0-6.5)	0.72
Haber vivido en otro estado=SI	0.4 (0.0-3.5)	0.42	0.8 (0.1-8.2)	0.87
Haber vivido en EU=SI	3.4 (0.7-16.8)	0.12	*	-
PPD 5mm+/QFT-IT- = SI	4.5 (0.9-21.6)	0.06	*	-
PPD 5mm-/QFT-IT+ = SI	*	-	*	-
PPD10mm+/QFT-IT- = SI	6.1 (1.2-31.0)	0.02	*	-
PPD10mm-/QFT-IT+ = SI	*	-	1.9 (0.2-19.6)	0.58

¹ Reportado por el caso índice

² Reportado por los contactos

* No se pudo calcular (error de precisión)

Fuente: elaboración propia.

El tiempo de exposición y tipo de contacto no se asociaron significativamente a conversión y reversión independientemente la prueba diagnóstica y la medición de seguimiento.

VIII. DISCUSIÓN

El diagnóstico y el tratamiento profiláctico oportuno de TBL en contactos son cruciales para detener la reactivación a TB activa. Sin embargo no existe un estándar de oro para el diagnóstico de TBL y a la fecha las mejores pruebas disponibles son el QFT-IT y la PPD que incluso se han sugerido utilizar para dar seguimiento a los individuos infectados.

El presente estudio tuvo como objeto el identificar los factores sociodemográficos, constitucionales y de exposición, asociados a la conversión y reversión del QFT-IT y la PPD en contactos cercanos a pacientes con TBP, en tres períodos diferentes en el estado de Zacatecas. Las conversiones y reversiones se centraron en definiciones convencionales y de *borderline* (4, 19, 56), pero a pesar de ello, ningún factor analizado se asoció consistentemente en la probabilidad de convertir o revertir del QFT-IT y PPD en cualquier período de seguimiento.

Características de los contactos

En la muestra inicial (155 contactos), no hubo diferencias estadísticamente significativas en las características entre los contactos provenientes de casos índice con y sin diagnóstico confirmado, a excepción del estado civil unión libre, existiendo un pequeño sesgo de mala clasificación, es decir este estado civil es diferente entre ambos grupos ya que en los contactos perdidos iba un gran número en unión libre, lo que puede afectar en los resultados. Al no haber diferencias se está asumiendo que son iguales las características de los contactos con y sin diagnóstico confirmado, lo cual no afectaría en los resultados posteriores, ya que tienen la misma probabilidad de convertir o revertir ambos grupos.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las características basales entre los contactos que siguieron y se perdieron en el seguimiento en las mediciones 2-3 y 1-3 lo que pude sugerir que no hubo sesgo de selección de la

muestra en estas mediciones, ya que los contactos que siguieron y se perdieron tenían similares características, por lo que los resultados no fueron sub ni sobre estimados por dichas características, sino debido al azar.

Por su parte la medición 1-2 reportó una diferencia estadística entre ser hombre ($p=0.04$), ser contacto cercano/muy cercano ($p=0.002$), la actividad laboral desempleado ($p=0.003$) frente a empleado, tener PPD ≥ 5 mm basal ($p=0.05$) así como tener PPD ≥ 10 mm basal ($p=0.04$), lo que nos sugiere un pequeño sesgo de selección en esta medición, es decir, había más cantidad de hombres que siguieron en el estudio, mayor cantidad de contactos con TBL medido con PPD, mayor cantidad de contactos cercanos y muy cercanos, lo que ayuda a sobreestimar los resultados de conversión y reversión en estas características.

Si bien es cierto aunque solo para la medición 1-2 fue significativa la pérdida de contactos con resultados positivos de PPD (5 y 10 mm), en las otras dos mediciones (1-3 y 2-3) aunque no sean significativos, se observa una proporción relevante en cuanto a los contactos perdidos con PPD basal positivo, que van de 27.2 a 29% y con PPD basal negativo que van de 20.7 a 52%, lo que pudo haber afectado las tasas de conversión y reversión del PPD. En términos de sesgo de selección, esto podría haber dado lugar a una subestimación de las tasas de conversión y reversión, ya que se siguieron menos individuos que pudieron haber convertido o revertido.

Factores asociados a la conversión y reversión

Los únicos factores consistentes en las mediciones asociados a la conversión y reversión de ambas pruebas mediante el análisis multinomial, independientemente del criterio utilizado, son las discordancias basales, semejante a un estudio realizado en Canadá donde se encontró que la mitad de los trabajadores de salud con resultados iniciales discordantes PPD -/QFT-IT +, revirtieron para QFT-IT en un año (22), lo que sugiere que ni el QFT-IT ni la PPD al parecer son confiables

para identificar TBL en estudios de seguimiento. No son suficientes estas pruebas diagnósticas para diagnosticar con precisión TBL.

Se esperaba que la variable tiempo de exposición > 500 h reportado por el caso índice tuviera asociación con la conversión en ambas pruebas en el seguimiento, debido a una infección adquirida recientemente a partir del caso índice, pero en nuestro estudio no fue así debido a que el período de contagio entre la mayoría de los casos índices y sus respectivos contactos ya había pasado. Dicha asociación no encontrada concuerda con el estudio de Dorman *et al* (50) y Zwerling *et al* (18), donde no hubo asociación entre la exposición y la conversión por cualquier método.

Si bien es cierto, la exposición por otras personas con TB pulmonar y la exposición a MNTs pudieron ocasionar una conversión debido a una nueva infección, México tiene una carga media de TB y Zacatecas es uno de los estados con menor incidencia de casos, por lo que la exposición de esta manera es imposible que se pudiera dar.

Tomando en consideración la medición 1-3 de seguimiento por ser más estable, aquellos contactos que durmieron en el mismo cuarto que el caso índice (OR 3.2, IC 95% 1.3-7.9, $p=0.04$), vivieron en EU (OR 3.2, IC 95% 1.1-9.0, $p=0.02$) se asociaron a conversión de la PPD con punto de corte convencional frente a quedar positivo/negativo. Esto es semejante a un estudio de seguimiento en trabajadores de la salud en donde la conversión de PPD se asoció con la vacuna BCG (riesgo relativo [RR]: 10.2; IC del 95%: 4.2-24.9) y el nacimiento fuera de los Estados Unidos (RR: 6.8, IC 95%: 2.9, 15.8). Para la misma medición, en nuestro estudio la reversión de la PPD con punto de corte convencional se asoció a resultados discordantes basales PPD 10mm+/QFT-IT- (OR 12.7, IC 95% 2.6-62.7, $p=0.002$) (50).

También en la medición 1-3, la conversión del QFT-IT frente a quedar positivo/negativo con punto de corte *borderline* se asoció en el estudio a

discordancias basal PPD 10 mm+/QFT-IT- (OR 6.1, IC 95% 1.2-31.0, p=0.02). No hubo asociación de ningún factor con reversión.

En cambio Shah *et al* (21), en la cohorte de niños en Sudáfrica, reporta que la edad > 10 años (OR 8.9, IC 95% 1.1-72) y positividad basal PPD \geq 5 mm (OR 5.2, IC 95% 1.2-23) se asocian con la conversión QFT-IT. Así como la positividad basal para QFT-IT, el sexo femenino (OR 18.5, IC 95% 1,1-32,1 p = 0,04).

Pai *et al* (4), por su parte afirma que las reversiones del QFT-IT están asociados prueba basal negativa de la PPD y un IFN- γ cercano al umbral diagnóstico.

Tasas de prevalencia de TBL

Se encontró una prevalencia de TBL en los 155 contactos iniciales de 42.9, 53.8 y 34.5%, la mayor para PPD con punto de corte 5 mm, seguida del QFT-IT y la menor para PPD con punto de corte 10 mm respectivamente. Estos resultados coinciden tomando como prueba diagnóstica PPD con punto de corte 5 mm con un metaanálisis realizado por Fox *et al* (1), en donde reporta que en los países de medianos ingresos, la prevalencia de TBL en contactos es de 52.9% (IC 95%: 48.9-56.8, $I^2 = 97,7\%$). Asimismo ambas tasas de incidencia son más elevadas en nuestro estudio que en el reportado por Diel *et al* (23), que es de 40.4% para PPD punto de corte 5 mm y 11% para QFT-IT, probablemente debido a que el estudio se llevó a cabo en un país con altos ingresos y con una baja incidencia de TB y nuestro país tiene mediana incidencia de TB.

Tasas de conversión y reversión

Los resultados del presente estudio muestran altas tasas de conversión y reversión para ambas pruebas independientemente de la medición y el criterio, siendo menor para el QFT-IT en la medición 1-2 y 1-3 (esta última con mayor estabilidad), las cuales disminuían con criterios más estrictos. Esto coincide con el estudio reportado por Pai *et al* (4), en una cohorte de contactos familiares a

pacientes con TBP en la India, en donde las tasas de conversión van de 13.8 (IC 95%: 7-23) a 7.5 (IC 95%: 3-16) de la PPD y de 21.2 (IC 95%: 13-31) a 11.8 (IC 95%: 6-20) del QFT-IT, observándose las menores para criterios de definición más estrictos. De esta manera se comprueba en el estudio que las tasas de conversión y reversión son similares en contactos cercanos, además que utilizando criterios más estrictos se dan las verdaderas conversiones y reversiones.

A sí mismo Ringshausen *et al* (19), en una revisión sistemática hecha en trabajadores de la salud y no en contactos, reporta conversiones de 5.1% y reversiones de 33.6% para el QFT-IT con punto de corte convencional, observando variabilidad en nuestro estudio, ya que las tasas de conversión para la medición 1-2 y 1-3 fueron de 4.4 y 8.9% con punto de corte convencional y de reversión fueron de 5.9 y 5.4% convencional, estas últimas mucho menores, probablemente a que no se tratan de estudios similares, ya que el nuestro es en contactos cercanos con exposición menos continua que un trabajador de la salud.

Las tasas de conversión del QFT-IT para la medición 1-2 y 1-3 fueron de 4.4 y 8.9% con punto de corte convencional, 3.7 y 3.6% *borderline*. Aunque no pueden establecerse comparaciones directas debido a México es un país con incidencia media de TB, Dorman *et al*, reporta en un país de baja incidencia de TB una tasa de conversión del QFT-IT convencional de 6.1% y *borderline* de 2.3% en trabajadores sanitarios (50). En cuanto a reversiones reportan 56.8% con criterio convencional siendo en nuestro estudio menores 5.9 (1-2) y 5.4% (1-3). Sin embargo estudios realizados en trabajadores sanitarios en entornos de baja y moderada incidencia de TB, reportan tasas de reversión de IGRAs de 40 a 52,9% (20).

Las tasas de reversión en este estudio fueron para PPD medición 1-2, de 5.9 y 4.4%, medición 2-3, 11.3 y 7.5%, medición 1-3, 7.1 y 5.4% en convencional y *borderline* respectivamente. Dorman *et al* (50), reporta una tasa de reversión de PPD convencional de 56.8% mucho mayor a lo encontrado en nuestro trabajo y

borderline de 0.9% mucho menor a lo encontrado aquí. Dicha variabilidad puede ser explicada debido a que son poblaciones con frecuencia y exposición a *Mtb* diferente.

Existió una variabilidad en los resultados por medición. Mientras las conversiones y reversiones del QFT-IT 1-2 medición, fueron menores cuando se tenía PPD basal ≥ 10 mm, para la medición 2-3 fueron menores cuando se tenía PPD basal < 5 mm y en la medición 1-3 cuando se tenía PPD basal < 5 y < 10 mm. Lo que nos hace suponer en este caso, que con los criterios de la PPD hay menores tasas de conversión y reversión que utilizando el QFT-IT. Las mayores tasas de conversión con IGRA podrían indicar que estas pruebas son más sensibles a la identificación de nuevas infecciones (4).

Asimismo en la medición 1-3 y 2-3 las conversiones y reversiones de la PPD fueron más bajas cuando había QFT-IT basal ≥ 0.35 UI/mL.

En base a los criterios más estrictos para PPD (PPD basal < 10 mm, de seguimiento ≥ 10 mm + incremento 10mm), la tasa de incidencia de conversión fue de 8.1% (medición 1-2), 2.8% (medición 2-3) y 12.5% (medición 1-3), las cuáles fueron más bajas en comparación con el criterio *borderline* propuesto por la CDC (4, 56).

La causa exacta de las conversiones y reversiones aún no está claro, y podría indicar eliminación espontánea de la infección tuberculosa, reinfección o cambios dinámicos dentro del espectro de la infección latente de TB (57).

Una posible explicación para las altas proporciones de conversiones del QFT-IT es que cuantitativamente pequeños cambios que se producen en torno a un punto de corte fijo podría dar lugar a cambios cualitativos de negativo a positivo, denominado el efecto "bamboleo". El aumento de los puntos de corte requiere un cambio cuantitativo mínimo que reduce las tasas de conversión para QFT-IT. Así mismo la CDC establece que un contacto cuyo resultado es positivo después de

un resultado negativo inicial, debe ser clasificado como infectado recientemente (56).

También la tasa de conversión del QFT-IT puede deberse a una combinación de varios factores: la exposición doméstica al caso índice, la exposición a los casos de tuberculosis en la comunidad y la exposición a micobacterias que secretan ESAT-6 y CFP-10. Debido a que utiliza un período de seguimiento de 12 y 18 meses respectivamente, es probable que algunas de las conversiones observadas no se asociaron con la exposición original, sino que se debió a la posterior exposición a la tuberculosis o micobacterias ambientales.

Las pruebas en serie de QFT-IT son dinámicas y las respuestas a las células T débilmente positivas, tienden a fluctuar con el tiempo, incluso en ausencia de un tratamiento específico. Las reversiones del QFT-IT se ha sugerido que representan una limpieza de la infección por TB, ya sea espontánea o por tratamiento. Algunas, pueden ser debido a variaciones biológicas de los individuos y por variabilidad en procedimientos del laboratorio (58).

Hill, *et al* (59), argumentan que las reversiones en los IGRAs pueden reflejar el ciclo de vida de *Mtb*, donde la micobacteria entra en un estado latente donde no secreta antígeno ESAT-6 y CFP-10 y en su lugar secreta otros antígenos.

Concordancia entre conversiones y reversiones del QFT-IT y la PPD

La definición que tuvo mayor impacto en la concordancia de ambas pruebas para convertir, revertir, quedar positivo o quedar negativo fue en la medición 2-3, al tomar QFT-IT con punto de corte convencional y PPD de 10 mm, dando un 67% de concordancia ($k=0.452$), lo que se asemeja con el estudio de Shah *et al* (21), en donde la mayor concordancia en las pruebas ocurría con un criterio de conversión y reversión menos estricto (convencional). Nuestros resultados que no concuerdan con Shah *et al* (21), son en los acuerdos tan elevados del QFT-IT y la PPD (83% a 85%), mucho mayor al que se encontró en este estudio, debido

probablemente a la cantidad de muestra que manejaron (n=196), a que el estudio es con contactos niños en Sudáfrica y a que las concordancias eran solo entre conversiones y reversiones y en este estudio se añadió quedar positivo y negativo, lo que contribuyó a disminuir el acuerdo y el coeficiente kappa.

Las definiciones de conversión y reversión influyeron en la concordancia de las mismas lo que favorece al punto corte convencional para QFT-IT y 10 mm para PPD.

A pesar de la utilidad clínica limitada para interpretar las reversiones de la PPD, se decidió estudiarla debido a que otros autores también refieren que ocurren (26, 50) o han comentado que la prueba de PPD puede ser propensa a reversiones (17, 58).

Un resultado del QFT-IT positivo de seguimiento en nuestro estudio, no es atribuido al efecto *boosting* inducido por una PPD anterior, debido a que las pruebas se hicieron con una diferencia mínima de 6 meses.

Los hallazgos confirman lo dicho por otros estudios acerca de que en las pruebas en serie existen conversiones y reversiones no específicas (4, 48, 58). Esto limita la utilidad del uso de las pruebas en estudios de seguimiento en contactos cercanos, por no conocer la interpretación clínica.

Limitaciones

Debido al pequeño tamaño de la muestra en nuestro estudio no hemos podido evaluar adecuadamente la asociación entre los factores sociodemográficos, constitucionales y de exposición a las conversiones y reversiones, lo que impidió realizar un análisis profundo afectando en la precisión de las estimaciones.

Otras limitaciones fueron los posibles sesgos de selección referidos en lo que siguieron y se perdieron en el seguimiento, limitado número de factores de riesgo medidos, problemas de temporalidad entre las mediciones de los factores de

riesgo. Así como posibles errores de medición en el QFT-IT, atribuidos a insuficiencia de los linfocitos, la reducción de la actividad de los linfocitos debido a una muestra prolongada, a una manipulación al llenar y mezclar la muestra sanguínea o la incapacidad de los linfocitos del paciente a generar IFN- γ (47).

Otra limitación es que los puntos de corte propuestos en este estudio para las definiciones de conversión y reversión tienen validación en estudios más amplios.

Sin embargo es uno de los primeros estudios de seguimiento en contactos en México, utilizando ambas pruebas diagnósticas en tres períodos diferentes, asociando factores a conversión y reversión y sobre todo en la población latina.

Los resultados de este estudio plantean interrogantes sobre la utilidad de estas pruebas en serie en contactos cercanos a casos de TB pulmonar.

Si bien los resultados de este estudio tienen un valor limitado en México, ya que no hay respaldo oficial para la prestación de un tratamiento preventivo para los contactos con TBL, puede ser de importancia en otros entornos en los que la profilaxis está en uso.

IX. CONCLUSIONES

No fue posible identificar factores relacionados con la conversión y reversión de QFT-IT o PPD en muestras seriadas, únicamente, tener discordancias basales estuvo asociado con la conversión y reversión del QFT-IT y la PPD, estos a su vez variaron en función a los criterios más estrictos para definirlos. Existe una falta de consistencia entre los demás factores asociados a dicha variabilidad en ambas pruebas. Dicha variabilidad en las mediciones en serie (conversiones y reversiones) demuestra que el QFT-IT y la PPD no son pruebas útiles para realizar un monitoreo o seguimiento del estado de infección en los contactos. El hecho de que los factores sociodemográficos, constitucionales y de exposición no estén asociados significativamente a la conversión y reversión de estas pruebas hace que sean difíciles de interpretar las causas de los fenómenos de variación y más preocupante aún la interpretación del QFT-IT que es la prueba más específica y la del PPD que es la que se usa en México. Este estudio contribuye a un área de conocimientos que necesita más estudios como este para hacerla avanzar.

X. COMENTARIOS Y RECOMENDACIONES

Se recomienda aumentar considerablemente el tamaño de muestra para no afectar la precisión de los resultados. Así como evaluar la asociación de conversiones y reversiones considerando todos los valores cercanos al punto de corte del QFT-IT y la PPD.

Se recomienda reformular el cuestionario aplicado a los contactos y validarlo en la población así como preguntar en cada medición las variables como vivir en E.U., vivir en otro estado, trabajar en servicios de salud o una dependencia de salud.

Medir más factores de riesgo en los contactos, como alguna morbilidad al momento de tomar la muestra, tratamiento, concentración celular, niveles de hemoglobina que pudiera interferir en convertir o revertir.

Asegurarse que el seguimiento coincida en tiempo para todos los contactos. Tener un exhaustivo cuidado en la toma, manejo, conservación y transporte de las muestras sanguíneas, que permita asegurar las condiciones de calidad para su análisis.

Que solo un grupo de personas capacitadas sean las responsables de la aplicación del cuestionario y que este a su vez sea validado para la población a la que se dirige.

Se recomienda la comparación de las tasas de conversión y reversión de los contactos por cada hogar, para observar la aleatoriedad o el patrón consistente entre ellos.

Mientras se elaboran mejores instrumentos para la identificación de TBL, es necesario alertar a los contactos cercanos a casos de TB pulmonar sobre el riesgo permanente de infectarse y desarrollar TB activa. Mientras haya tanta inestabilidad en el QFT-IT y PPD en las pruebas seriadas, su uso no es recomendable para dar seguimiento a contactos cercanos de pacientes con TB pulmonar.

XI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fox GJ, Barry SE, Britton WJ, Marks GB. Contact investigation for tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J.* 2013; 41(1): 140–156.
2. Diel R, Goletti D, Ferrara G, Bothamley G, Cirillo D, Kampmann B, et, al. Interferon- γ release assays for the diagnosis of latent *Mycobacterium tuberculosis* infection: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J.* 2011; 37 (1): 88–99.
3. Cascante J, Pascal I, Eguía V, Hueto J. Diagnosis of tuberculosis infection. *Un Sanit Navar Sist* 2007; 30: Suppl 2: 49-65.
4. Pai M, Joshi R, Dogra S, Zwerling AA, Gajalakshmi D, Goswami K, et, al. T-cell assay conversions and reversions among household contacts of tuberculosis patients in rural India. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2009; 13(1): 84-92.
5. World Health Organization. World health statistics 2014. Ginebra. World Health Organization 2014.
6. Secretaría de Salud. Sistema Único de Información para la Vigilancia Epidemiológica. Dirección General de Epidemiología. México: Secretaría de Salud. Sistema Único de Información para la Vigilancia Epidemiológica. Dirección General de Epidemiología; 2012.
7. Secretaría de Salud. Sistema Único de Información para la Vigilancia Epidemiológica. Dirección General de Epidemiología. Información Epidemiológica de Morbilidad, Anuario 2011. Versión Ejecutiva. México: Secretaría de Salud; 2012.
8. Secretaría de Salud. Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Boletín Epidemiológico. Sistema Único de Información. México. Secretaría de Salud; 2012.
9. Druszczyńska M, Kowalewicz-Kulbat M, Fol M, Włodarczyk M, Rudnicka W. Latent *M. tuberculosis* infection-pathogenesis, diagnosis, treatment and prevention strategies. *Pol J Microbiol.* 2012; 61(1): 3-10.
10. Fok A, Numata Y, Schulzer M, FitzGerald MJ. Risk factors for clustering of tuberculosis cases: a systematic review of population-based molecular epidemiology studies. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2008; 12(5): 480–492.
11. Yim JJ, Selvaraj P. Genetic susceptibility in tuberculosis. *Respirology* 2010; 15(2): 241–256.

12. World Health Organization. The stop TB strategy. Geneva: World Health Organization 2006.
13. Modificación a la Norma Oficial Mexicana NOM-006-SSA2-1993, Para la prevención y control de la tuberculosis en la atención primaria a la salud. México D.F.: Diario Oficial de la Federación, (23 de marzo de 2000).
14. Huebner RE, Schein MF, Bass JB Jr. The Tuberculin skin test. *Clin Infect Dis.* 1993; 17(6): 968-975.
15. Gutiérrez JP, Rivera-Dommarco J, Shamah-Levy T, Villalpando-Hernández S, Franco A, Cuevas-Nasu L, Romero-Martínez M, Hernández-Ávila M. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012. Resultados Nacionales. 1era. Ed. México: Instituto Nacional de Salud Pública; 2012.
16. Centro Nacional para la Salud de la Infancia y la Adolescencia [home page on the internet]. México: Secretaría de Salud; c2010 [actualizada 06 Junio 2013; consultada 08 de Junio de 2013]. Disponible en: <http://www.censia.salud.gob.mx/contenidos/vacunas/esquemavacunas.html>.
17. Trajman A, Steffen RE, Menzies D. Interferon-Gamma Release Assays versus Tuberculin Skin Testing for the Diagnosis of Latent Tuberculosis Infection: An Overview of the Evidence. *Pulmonary Medicine.* 2013;2013:1-11.
18. Zwerling A, van den Hof S, Scholten J, Cobelens F, Menzies D, Pai M: Interferon-gamma release assays for tuberculosis screening of healthcare workers: a systematic review. *Thorax.* 2012; 67(1): 62–70.
19. Ringshausen FC, Schablon A, Nienhaus A. Interferon-gamma release assays for the tuberculosis serial testing of health care workers: a systematic review. *J Occup Med Toxicol.* 2012; 7(1): 6.
20. Zwerling A, Benedetti A, Cojocariu M, McIntosh F, Pietrangelo F, Behr MA, Schwartzman K, Pai M. Repeat IGRA Testing in Canadian Health Workers: Conversions or Unexplained Variability? *PLoS ONE.* 2013; 8(1):e54748. doi: 10.1371 / journal.pone.0054748
21. Shah M, Kasambira TS, Adrian PV, Madhi SA, Martinson NA, Dorman SE. Longitudinal Analysis of QuantiFERON-TB Gold In-Tube in Children with Adult Household Tuberculosis Contact in South Africa: A Prospective Cohort Study. *PLoS ONE.* 2011; 6(10): e26787. doi: 10.1371 / journal.pone.0026787
22. Yoshiyama T, Harada N, Higuchi K, Nakajima Y, Ogata H. Estimation of incidence of tuberculosis infection in health-care workers using repeated interferon γ assays. *Epidemiol Infect.* 2009; 137(12): 1691–1698.

23. Diel R, Loddenkemper R, Meywald-Walter k, Niemann S, Nienhaus A. Predictive Value of a Whole Blood IFN- γ Assay for the Development of Active Tuberculosis Disease after Recent Infection with Mycobacterium tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008; 177(10): 1164-1170.
24. Doberne D, Gaur RL, Banaei N. Preanalytical delay reduces sensitivity of QuantiFERON-TB gold in-tube assay for detection of latent tuberculosis infection. *J Clin Microbiol.* 2011; 49(8): 3061-3064.
25. Perry S, Sanchez L, Yang S, Agarwal Z, Hurst P, Parsonnet J. Reproducibility of QuantiFERON-TB gold in-tube assay. *Clin Vaccine Immunol.* 2008; 15(3): 425–432.
26. Menzies D. Interpretation of repeated tuberculin tests: boosting, conversion, and reversion. *Am J Respir de Crit Care Med.* 1999; 159(1): 15-21.
27. Gonzalez-Salazar F, Vargas-Villarreal J, Garcialuna-Martinez FJ, Rivera G, Moreno-Treviño MG, Montfort-Gardeazabal JM. Snapshot of Quantiferon TB gold testing in Northern Mexico. *Tuberculosis (Edinb)* 2011;91: Suppl 1:S34e-S37.
28. Brooks GF, Butel JS, Morse SA. *Microbiología Médica de Jawetz, Melnick y Adelberg*; Traducida por Stempa O, Enríquez G. 19 ed. México: Editorial Manual Moderno; 2008. p. 337-345.
29. Bermejo MC, Clavera I, Michel de la Rosa FJ, Marín B. Epidemiología de la tuberculosis. *An Sist Sanit Navar* 2007; 30 (Supl. 2): 7-19.
30. Organización Mundial de la Salud. [Página principal en internet]. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; c2013 [actualizado 2013 Enero 10, citado 2013 Mayo 22] [aprox. 4 pantallas]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs104/en/index.html>.
31. Elkington PT. Tuberculosis: time for a new perspective?. *J Infect.* 2013; 66(4): 299-302.
32. Guidelines for the investigation of contacts of persons with infectious tuberculosis. Recommendations from the National Tuberculosis Controllers Association and CDC. *MMWR Recomm Rep* 2005; 54:1-47.
33. Diel R, Loddenkemper R, Meywald-Walter K, Gottschalk R, Nienhaus A. Comparative Performance of Tuberculin Skin Test, QuantiFERON-TB-Gold InTube Assay, and T-Spot.TB Test In Contact Investigations for Tuberculosis. *Chest.* 2009; 135(4):1010–1018.

34. Day TA, Koch M, Nouailles G, Jacobsen M, Kosmiadi GA, Miekley D, et al. Secondary lymphoid organs are dispensable for the development of T-cell-mediated immunity during tuberculosis. *Eur J Immunol.* 2010; 40(6): 1663–1673.
35. Co DO, Hogan LH, Kim SI, Sandor M. Mycobacterial granulomas: keys to a long-lasting host-pathogen relationship. *Clin Immunol.* 2004; 113(2): 130–136.
36. Rivas-Santiago B, Vieyra-Reyes P, Araujo Z. Respuesta de inmunidad celular en la tuberculosis pulmonar. *Invest clín.* 2005; 46(4):391-412.
37. Peyron P, Vaubourgeix J, Poquet Y, Levillain F, Botanch C, Bardou F, et al. Foamy macrophages from tuberculous patient's granulomas constitute a nutrient-rich reservoir for *M. tuberculosis* persistence. *PLoS Pathog.* 2008; 4(11): e1000204.
38. Secretaría de Salud. Estándares para la atención de tuberculosis en México. México. Secretaría de Salud; 2009.
39. Organización Panamericana de la Salud. Manual para el diagnóstico bacteriológico de la Tuberculosis. Normas y guía Técnica. Parte II Cultivo. Organización Panamericana de la Salud; 2008.
40. Centers for Disease Control and Prevention. [homepage on the Internet]. United States: gobierno USA; c2013 [actualizado 17 Ene 2013; citado 28 Jul 2013]. Disponible en: <http://www.cdc.gov/tb/esp/publications/factsheets/drtb/xdrtbspanish.htm>
41. World Health Organization. Global tuberculosis report 2012. Geneva; 2012. World Health Organization [En línea] Disponible en: http://www.who.int/tb/publications/global_report/gtbr12_main.pdf. Fecha de acceso: 08 de Junio de 2013.
42. Organización Panamericana de la Salud. La Tuberculosis en la Región de las Américas. Informe regional 2011. Washington, D.C. Organización Panamericana de la Salud; 2013.
43. Tuberculin Purified Protein Derivative (Mantoux) Tubersol. Diagnostic Antigenic. Canadá. Aventis Pasteur; 2001.
44. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. American Thoracic Society. *MMWR Recomm Rep* 2000; 49:1–51.
45. Taylor Z, Nolan CM, Blumberg HM. Controlling tuberculosis in the United States. Recommendations from the American Thoracic Society, CDC, and the Infectious Diseases Society of America. *MMWR Recomm Rep* 2005; 54: 1e81.

46. Pai M, Zwerling A, Menzies D. Systematic review: T-cell-based assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection: an update. *Ann Intern Med.* 2008; 149(3): 177-184.
47. QuantiFERON-TB Gold (In tube method) Package insert. Australia. Cellestis company; 2013.
48. Moon HW, Hur M. Interferon-gamma release assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection: an updated review. *Ann Clin Lab Sci.* 2013; 43(2): 221-229.
49. Menzies D, Jahdali HA, Otaibi BA. Recent developments in treatments of latent tuberculosis infection. *Indian J Med Res.* 2011; 133(3): 257–266.
50. Dorman SE, Belknap R, Graviss EA, Reves R, Schluger N, Weinfurter P, et al. Interferon- γ Release Assays and Tuberculin Skin Testing for Diagnosis of Latent Tuberculosis Infection in Healthcare Workers in the United States. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014; 189(1): 77–87.
51. Serrano-Escobedo CJ, Enciso-Moreno JA, Monárrez-Espino J. Performance of Tuberculin Skin Test Compared to QFT-IT to Detect Latent TB Among High-risk Contacts in Mexico. *Arch Med Res.* 2013; 44: 242-248.
52. Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. Escocia, (Octubre de 2000).
53. Ley General de Salud. México. Diario Oficial de la Federación, (01 de Septiembre de 2011).
54. Ley General de Salud del Estado de Zacatecas. Congreso del Estado de Zacatecas. Zacatecas.
55. Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, Que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos. México, D.F. Diario Oficial de la Federación, (04 de Enero de 2013).
56. American Thoracic Society, Centers for Disease Control and Prevention; endorsed by Council of Infectious Diseases Society of America and American Academy of Pediatrics. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000; 161: S221–S247.
57. Pai M. Spectrum of latent tuberculosis: existing tests cannot resolve the underlying phenotypes. *Nat Rev Microbiol.* 2010; 8: 242.
58. Pai M, O'Brien R. Serial Testing for Tuberculosis: Can We Make Sense of T Cell Assay Conversions and Reversions? *PLoS Med* 2007; 4(6): e208.

59. Hill PC, Brookes RH, Fox A, Jackson-Sillah D, Jeffries DJ, Lugos MD, et al. Longitudinal assessment of an ELISPOT test for *Mycobacterium tuberculosis* infection. *PLoS Med* 2007; 4: e192. doi:10.1371/journal.pmed.0040192

XII. ANEXOS

12.1. Anexo 1. Operalización de variables

TIPO VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	CLASIFICACIÓN (CATEGORÍA)	ESCALA DE MEDICIÓN	METODOLOGÍA
Cambio del QFT-IT punto de corte convencional. 1-2 medida	Cambio del valor de la primera medida de QFT-IT a la segunda con punto de corte convencional.	No cambio en la prueba entre 1-2 medida. Conversión: medida basal +, de seguimiento - Reversión: medida basal -, de seguimiento +.	Quedo positivo/negativo: no cambio Conversión: <0.35 a ≥ 0.35 UI/mL Reversión: ≥ 0.35 a < 0.35 UI/mL	Catagórica	Dependiente
Cambio del QFT-IT punto de corte convencional. 1-3 medida	Cambio del valor de la primera medida de QFT-IT a la tercera con punto de corte convencional.	No cambio en la prueba entre 1-3 medida. Conversión: medida basal +, de seguimiento - Reversión: medida basal -, de seguimiento +.	Quedo positivo/negativo: no cambio Conversión: <0.35 a ≥ 0.35 UI/mL Reversión: ≥ 0.35 a < 0.35 UI/mL	Catagórica	Dependiente
Cambio del QFT-IT punto de corte convencional. 2-3 medida	Cambio del valor de la segunda medida de QFT-IT a la tercera con punto de corte convencional.	No cambio en la prueba entre 2-3 medida. Conversión: medida basal +, de seguimiento - Reversión: medida basal -, de seguimiento +.	Quedo positivo/negativo: no cambio Conversión: <0.35 a ≥ 0.35 UI/mL Reversión: ≥ 0.35 a < 0.35 UI/mL	Catagórica	Dependiente
Cambio del QFT-IT punto de corte <i>borderline</i> . 1-2 medida	Cambio del valor de la primera medida de QFT-IT a la segunda, con punto de corte <i>borderline</i> .	No cambio en la prueba entre 1-2 medida. Conversión: medida basal +, de seguimiento - Reversión: medida basal -, de seguimiento +.	Quedo positivo/negativo: no cambio Conversión: <0.35 a >0.70 UI/mL Reversión: ≥ 0.35 a <0.20 UI/mL	Catagórica	Dependiente
Cambio del QFT-IT punto de corte <i>borderline</i> . 1-3 medida	Cambio del valor de la primera medida de QFT-IT a la tercera, con punto de corte <i>borderline</i> .	No cambio en la prueba entre 1-3 medida. Conversión: medida basal +, de seguimiento - Reversión: medida basal -, de seguimiento +.	Quedo positivo/negativo: no cambio Conversión: <0.35 a >0.70 UI/mL Reversión: ≥ 0.35 a <0.20 UI/mL	Catagórica	Dependiente
Cambio del QFT-IT punto de corte <i>borderline</i> . 2-3 medida	Cambio del valor de la segunda medida de QFT-IT a la tercera, con punto de corte <i>borderline</i> .	No cambio en la prueba entre 2-3 medida. Conversión: medida basal +, de seguimiento - Reversión: medida basal -, de seguimiento +.	Quedo positivo/negativo: no cambio Conversión: <0.35 a >0.70 UI/mL Reversión: ≥ 0.35 a <0.20 UI/mL	Catagórica	Dependiente
Cambio del PPD punto de	Cambio del valor de la primera medida	No cambio en la prueba entre 1-2 medida.	Quedo positivo/negativo:	Catagórica	Dependiente

<p>corte convencional. 1-2 medida</p>	<p>del PPD a la segunda, con punto de corte convencional.</p>	<p>Conversión: medida basal +, de seguimiento - . Reversión: medida basal -, de seguimiento +.</p>	<p>no cambio Conversión: <5mm a ≥ 5mm Reversión: ≥5 mm a < 5mm</p>		
<p>Cambio del PPD punto de corte convencional. 1-3 medida</p>	<p>Cambio del valor de la primera medida del PPD a la tercera, con punto de corte convencional.</p>	<p>No cambio en la prueba entre 1-3 medida. Conversión: medida basal +, de seguimiento - . Reversión: medida basal -, de seguimiento +.</p>	<p>Quedo positivo/negativo: no cambio Conversión: <5mm a ≥ 5mm Reversión: ≥5 mm a < 5mm</p>	<p>Catagórica</p>	<p>Dependiente</p>
<p>Cambio del PPD punto de corte convencional. 2-3 medida</p>	<p>Cambio del valor de la segunda medida del PPD a la tercera, con punto de corte convencional.</p>	<p>No cambio en la prueba entre 2-3 medida. Conversión: medida basal +, de seguimiento - . Reversión: medida basal -, de seguimiento +.</p>	<p>Quedo positivo/negativo: no cambio Conversión: <5mm a ≥ 5mm Reversión: ≥5 mm a < 5mm</p>	<p>Catagórica</p>	<p>Dependiente</p>
<p>Cambio del PPD punto de corte 10mm 1-2 medida</p>	<p>Cambio del valor de la segunda medida del PPD a la tercera, con punto de corte 10 mm</p>	<p>No cambio en la prueba entre 1-2 medida. Conversión: medida basal +, de seguimiento - . Reversión: medida basal -, de seguimiento +.</p>	<p>Quedo positivo/negativo: no cambio Conversión: <10mm a ≥ 10mm Reversión: ≥10 mm a < 10mm</p>	<p>Catagórica</p>	<p>Dependiente</p>
<p>Cambio del PPD punto de corte 10mm 1-3 medida</p>	<p>Cambio del valor de la primera medida del PPD a la tercera, con punto de corte 10 mm</p>	<p>No cambio en la prueba entre 1-3 medida. Conversión: medida basal +, de seguimiento - . Reversión: medida basal -, de seguimiento +.</p>	<p>Quedo positivo/negativo: no cambio Conversión: <10mm a ≥ 10mm Reversión: ≥10 mm a < 10mm</p>	<p>Catagórica</p>	<p>Dependiente</p>
<p>Cambio del PPD punto de corte 10mm 2-3 medida</p>	<p>Cambio del valor de la segunda medida del PPD a la tercera, con punto de corte 10 mm</p>	<p>No cambio en la prueba entre 2-3 medida. Conversión: medida basal +, de seguimiento - . Reversión: medida basal -, de seguimiento +.</p>	<p>Quedo positivo/negativo: no cambio Conversión: <10mm a ≥ 10mm Reversión: ≥10 mm a < 10mm</p>	<p>Catagórica</p>	<p>Dependiente</p>
<p>Cambio del PPD punto de corte <i>borderline</i> 1-2 medida</p>	<p>Cambio del valor de la primera medida del PPD a la segunda, con punto de corte <i>borderline</i></p>	<p>No cambio en la prueba entre 1-2 medida. Conversión: medida basal +, de seguimiento - . Reversión: medida basal -, de seguimiento +.</p>	<p>Quedo positivo/negativo: no cambio Conversión: <5mm a > 10mm Reversión: ≥5 mm a < 4mm</p>	<p>Catagórica</p>	<p>Dependiente</p>
<p>Cambio del PPD punto de corte <i>borderline</i> 1-3 medida</p>	<p>Cambio del valor de la primera medida del PPD a la tercera, con punto de corte <i>borderline</i></p>	<p>No cambio en la prueba entre 1-3 medida. Conversión: medida basal +, de seguimiento - .</p>	<p>Quedo positivo/negativo: no cambio Conversión: <5mm a > 10mm</p>	<p>Catagórica</p>	<p>Dependiente</p>

		Reversión: medida basal -, de seguimiento +.	Reversión: ≥ 5 mm a < 4 mm		
Cambio del PPD punto de corte <i>borderline</i> 2-3 medida	Cambio del valor de la segunda medida del PPD a la tercera, con punto de corte <i>borderline</i>	No cambio en la prueba entre 1-3 medida. Conversión: medida basal +, de seguimiento -. Reversión: medida basal -, de seguimiento +.	Quedo positivo/negativo: no cambio Conversión: < 5 mm a > 10 mm Reversión: ≥ 5 mm a < 4 mm	Catagórica	Dependiente
Sexo	Órganos sexuales o reproductores externos de una persona.	Sexo al que pertenece la persona.	Mujer Hombre	Nominal	Independiente
Edad	Tiempo que ha vivido una persona cronológicamente desde su nacimiento.	Número de años de la persona por grupos de edad según Weinfurter et al. 2011.	< 30 años 30-39 años 40-49 años ≥ 50 años	Catagórica	Independiente
Vacuna de BCG	Sensibilización del sistema inmune causada por la administración previa de la vacuna del Bacilo Calmette-Guerin.	Aplicación previa de la vacuna de BCG	NO SI	Dicotómica	Independiente
Tipo de relación con el caso índice	Grado de parentesco del contacto con el caso índice.	Relación reportada del contacto con el caso índice	Consanguíneo 1era línea Consanguíneo 2da línea Consanguíneo 3era línea No consanguíneo	Catagórica	Independiente
Frecuencia y duración de exposición con el caso índice	Número de días y horas a la semana en las que convive el contacto con el caso índice.	Tipo de contacto basado en la frecuencia de la exposición con el caso índice por semana, referidos por el contacto.	Irregular/Ocasional Cerca/Muy cerca	Dicotómica	Independiente
Exposición total del caso índice al mes:	Total de horas de exposición del contacto con el caso índice.	Total de horas de exposición con un paciente con sintomatología o tratamiento contra tuberculosis referida por el caso índice.	1-500 h > 500 h Indeterminado	Catagórica	Independiente
IMC	medida de asociación entre el peso y la talla de un individuo (Peso/altura ²)	Resultado de la operación: peso de la persona en kilos por el cuadrado de su talla en metros (kg/m ²).	18.5-24.99 25-29.99 30-34.99 35-39.99 ≥ 40	Catagórica	Independiente
Años de escolaridad	No. de años de escolaridad.	No. de años de escolaridad.	0 años 1-6 años ≥ 7 años	Catagórica	Independiente
Estado civil	Condición de una persona según el registro civil en función de si tiene o no pareja y su situación legal respecto a esto.	Estado civil	Soltero Casado Unión libre Divorciado/separado Viudo	Catagórica	Independiente
Actividad laboral	Ejecución de tareas que tienen como objetivo la producción de	Actividad laboral	Empleado Desempleado Ama de casa Estudiante	Catagórica	Independiente

	bienes y servicios para atender las necesidades humanas.		Otro		
Dx caso índice	Evaluar la presencia de TBP a través de pruebas diagnósticas.	Tipo de diagnóstico hecho al caso índice	Dx confirmado Sin dx confirmado	Dicotómica	Independiente
PPD basal	Prueba de tuberculina que ocasiona una hipersensibilidad retardada en el sitio de una inyección intradérmica de derivado de proteína purificada (PPD) de <i>Mycobacterium tuberculosis</i> equivalente a 2 UT de PPD RT 23.	Medida basal del tamaño de la induración de PPD	0.< 10mm 1.≥10 mm 0.< 5mm 1.≥ 5mm	Dicotómica	Independiente
QFT-IT basal	Prueba que mide el interferon gamma (IFN-γ) liberado por las células T sensibilizadas después de la estimulación con antígenos específicos de <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Medida basal del QFT-IT en UI/mL	0.< 3.5 UI/mL 1.≥ 3.5 UI/mL	Dicotómica	Independiente
TST+/QFT-IT+ basal	Valores positivos entre ambas pruebas	Concordancia basal	NO SI	Dicotómica	Independiente
TST+/QFT-IT- basal	Valores contrarios entre ambas pruebas	Discordancia basal	NO SI	Dicotómica	Independiente
TST-/QFT-IT+ basal	Valores negativos entre ambas pruebas	Discordancia basal	NO SI	Dicotómica	Independiente
TST-/QFT-IT- basal	Valores contrarios entre ambas pruebas	Concordancia basal	NO SI	Dicotómica	Independiente
Trabajo en área de la salud	Ejecución de tareas en el área de la salud	Haber trabajado los 24 meses anteriores en servicios de salud	NO SI	Dicotómica	Independiente
Ingestión de alcohol	Tomar alguna bebida embriagante	Haber ingerido alcohol	NO SI	Dicotómica	Independiente
Vivir en otro estado	Radicar en otro estado	Haber vivido en otro estado de la República	NO SI	Dicotómica	Independiente
Vivir en EU	Radicar en EU	Haber vivido en EU	NO SI	Dicotómica	Independiente
Material paredes casa	Materia con la que se elabora la construcción de las paredes	Tipo de material de las paredes de la casa	Block Ladrillo Otro	Categórica	Independiente
Material piso casa	Materia con la que se elabora la construcción del piso de la casa	Tipo de material del piso de la casa	Tierra Cemento Otro	Categórica	Independiente
No. cuartos casa	Cantidad de espacios como cuarto en la vivienda	No. de cuartos en la vivienda	1-4 5-8	Categórica	Independiente

No. ventanas casa	Cantidad de aberturas en la pared, que proporciona luz y ventilación	No. de ventanas en la vivienda	0-3 4-7 ≥8	Catagórica	Independiente
No. personas que duermen en la vivienda	Cantidad de personas que duermen en la misma vivienda	No. personas que viven en la vivienda	1-4 5-8 9-12	Catagórica	Independiente
Dormir en el mismo cuarto	Compartir la misma habitación para dormir	Dormir en la misma habitación	NO SI	Dicotómica	Independiente

12.2. Anexo 2. Carta aprobación del Comité Académico



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA
DE SAN LUIS POTOSÍ

Agosto 23, 2013

DIANA LIZETH MEDINA JASSO
ALUMNA DE LA MAESTRÍA EN SALUD PÚBLICA
GENERACIÓN 2012-2014
PRESENTE.-

Por este conducto le informamos que en sesión del Comité Académico de Salud Pública, celebrada el 22 de agosto del año en curso, se registró su protocolo de investigación denominado "Estudio de cohorte para determinar el valor de las pruebas de Quantiferon y Tuberculina en el diagnóstico de tuberculosis latente y los factores asociados a su conversión y reversión en contactos intrafamiliares de casos con tuberculosis pulmonar", con la clave GVII 14-2013.

No obstante se realizaron observaciones, las cuales se le harán llegar y deberá atender a la brevedad, a fin de que continúe con el desarrollo de su proyecto de investigación.

Sin otro particular, reiteramos la seguridad de nuestra atenta y distinguida consideración.

"SIEMPRE AUTÓNOMA. POR MI PATRIA EDUCARÉ"

COMITÉ ACADÉMICO DE LA MAESTRÍA EN SALUD PÚBLICA

Dra. Ma. del Carmen Pérez Rodríguez

Dra. Luz María Tejada Tayabas

Dr. Luis Eduardo Hernández Ibarra

M.P.S. Darío Gaytán Hernández

MSP. Ma. Guadalupe Guerrero Rosales

Dra. Paola Algara Suarez



Archivo Posgrado
DRA MCPR/der



**FACULTAD
DE ENFERMERÍA**
Av. Niño Artillero 130
Zona Universitaria - CP 78240
San Luis Potosí, S.L.P., México
tels. y fax (444) 826 2324 al 27 y
834 2545 al 47
direccion@enfermeria.uaslp.mx
www.uaslp.mx

"90 Años de Autonomía, UASLP Primera Universidad Autónoma en México"

12.3. Anexo 3. Carta aprobación del Comité de Ética



EVALUACION DE PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN POR EL COMITÉ DE ETICA EN INVESTIGACION DE LA FACULTAD DE ENFERMERIA DE LA UASLP.

Título del proyecto: Estudio de cohorte para determinar el valor de las pruebas de Quantiferon y Tuberculina en el diagnóstico de tuberculosis latente y los factores asociados a su conversión y reversión en contactos intrafamiliares de casos con tuberculosis pulmonar.
Responsable: Diana Lizeth Medina Jasso

Fecha: 06 de Noviembre de 2013

Criterios	Presente	Ausente	No Aplica	Observaciones
1. Se incluye el título del proyecto	X			
2. Se mencionan autores, coautores y colaboradores.	X			
3. Anexa la autorización de la instancia correspondiente.	X			
4. El protocolo de investigación incluye los elementos mínimos señalados en el anexo 2	X			
5. Presenta el apartado de consideraciones éticas y legales.	X			
6. Muestra coherencia de los elementos éticos presentados con especificidad y fundamentación al tipo de estudio.	X			
7. Menciona la normatividad nacional e internacional sobre los elementos éticos a desarrollar en el proyecto, desde su estructuración hasta la publicación de resultados.	X			
8. Señala la coherencia de los elementos metodológicos a desarrollar con los aspectos de consideración ética.	X			
9. Presenta carta de consentimiento informado de acuerdo a la especificidad metodológica y riesgo del estudio.			X	
10. Se explicita el apoyo financiero con relación al compromiso de la publicación de los resultados.	X			
11. Presenta la declaración y especificación de la ausencia de conflictos de interés de los miembros del equipo para el desarrollo del proyecto.	X			
12. Aclara los mecanismos de transferencia de los productos de la investigación. (patente)			X	
13. Especifica los procedimientos para garantizar el derecho de autor en la investigación. (Carta de no conflicto de intereses)	X			

Dictamen: Se le otorga registro CEIFE-2013-072.

Se le solicita que en un plazo de 6 meses informe a éste comité sobre los avances que tiene su proyecto.

ATENTAMENTE
Comité de Ética en Investigación



FACULTAD DE ENFERMERÍA
Av. Niño Artillero 130
Zona Universitaria - CP 78240
San Luis Potosí, S.L.P., México
tels. y fax (444) 826 2324 al 27 y
834 2545 al 47
direccion@enfermeria.uaslp.mx
www.uaslp.mx

12.4. Anexo 4. Autorización del uso de base de datos



DELEGACION ESTATAL ZACATECAS
JEFATURA DELEGACIONAL DE PRESTACIONES MÉDICAS
COORDINACION DELEGACIONAL DE INVESTIGACION EN SALUD
UNIDAD DE INVESTIGACION MÉDICA DE ZACATECAS

Zacatecas, Zac. 15 de julio de 2013

COMITÉ DE ETICA EN INVESTIGACION
FACULTAD DE ENFERMERIA UASLP
PRESENTE

A través de la presente hago constar que se otorga autorización a la QFB Diana Lizeth Medina Jasso, estudiante del Programa Maestría en Salud Pública para que revise y trabaje con la base de datos generada bajo el proyecto de investigación a mi cargo denominado "Determinación de la capacidad de Quantiferon para identificar conversión a tuberculosis activa en contactos intrafamiliares". La tesis de maestría de la QFB Medina Jasso incluye análisis epidemiológico de los datos generados en el mencionado proyecto, mismo que fue registrado con el número R-2009-785-047 ante la Comisión Nacional de Investigación Científica del IMSS y financiado por Fondos Sectoriales en Salud- Conacyt, con el número 2008-C01-87657.

La autorización se realiza exclusivamente con fines de análisis para la tesis que realizará Medina Jasso y que codirijo denominada "Estudio de cohorte para determinar el valor de las pruebas del Quantiferon y la Tuberculina en el diagnóstico de la infección tuberculosa latente y los factores asociados a su conversión y reversión en contactos intrafamiliares de casos con tuberculosis pulmonar".

Carmen Judith Serrano

ATENTAMENTE
Dra. Carmen Judith Serrano Escobedo
Investigador Asociado B
Unidad de Investigación Médica Zacatecas IMSS
Interior Alameda No. 45
Zacatecas, Zac. México. 98000
Tel. (01492) 9226019

12.5. Anexo 5. Carta de no conflicto de intereses

H. COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN FACULTAD DE ENFERMERIA DE LA UASLP.

Agosto 30, 2013.

Por medio de este escrito manifestamos que en la investigación denominada: *“Estudio de cohorte para determinar el valor de las pruebas del Quantiferon y la Tuberculina en el diagnóstico de la Infección Tuberculosa Latente así como los factores asociados a su conversión y reversión en contactos intrafamiliares de casos con tuberculosis pulmonar”*, derivada del proyecto original: *“Determinación de la capacidad de Quantiferon para identificar conversión a Tuberculosis activa en contactos intrafamiliares”*, perteneciente a la Dra. Carmen Judith Serrano Escobedo y el Dr. Joel Monárrez Espino, **NO EXISTE CONFLICTO ALGUNO DE INTERÉS ECONÓMICO O PROFESIONAL**, para su realización, desde la generación de la misma hasta la publicación de los resultados.

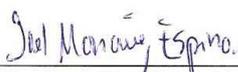
El producto del análisis de datos para originar la tesis, es de autoría de la alumna Diana Lizeth Medina Jasso, quien será responsable de financiar parte del proyecto y los gastos generados del estudio, así como los considerados en el presupuesto para los efectos de la difusión. El Dr. Joel Monárrez Espino y la Dra. Carmen Judith Serrano Escobedo fungirán como director y co-directora de tesis respectivamente.

Nos comprometemos a cumplir y actuar en conformidad con los estrictos principios de ética profesional que establece el Código de Ética. Se respetarán las obligaciones de difundir los resultados y seremos responsables de la integridad y exactitud de los informes, aunque estos fueren negativos.

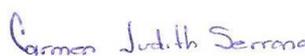
Manifestamos nuestro acuerdo y absoluta conformidad con las estipulaciones mencionadas.



QFB Diana Lizeth Medina Jasso.
Tesista



Dr. Joel Monárrez Espino.
Director de Tesis



Dra. Carmen Judith Serrano Escobedo.
Co-Directora de tesis

12.6. Anexo 6.

Descripción de las características en la cohorte de contactos cercanos a casos de TB pulmonar activa.

Medición 1-2, 1-3 y 2-3 del PPD y QFT-IT en el seguimiento y perdidos en el seguimiento. Zacatecas, México 2010-2012.

Variables	Categoría	Medición 1-2			Medición 2-3			Medición 1-3		
		Seguidos (n=135)	p*	Perdidos (n=20)	Seguidos (n=106)	p*	Perdidos (n=29)	Seguidos (n=112)	p*	Perdidos (n=43)
Sexo	Hombre	49 (36.3)	0.04	12 (60.0)	39 (36.8)	0.81	10 (34.5)	42 (37.5)	0.44	19 (44.2)
	Mujer	86 (63.7)		8 (40.0)	67 (63.2)		19 (65.5)	70 (62.5)		24 (55.8)
Edad, años	<30	40 (29.6)	0.26	5 (25.0)	31 (29.2)	0.83	9 (31.0)	34 (30.4)	0.53	11 (25.6)
	30-39	26 (19.3)		6 (30.0)	20 (18.9)		6 (20.7)	20 (17.9)		12 (27.9)
	40-49	25 (18.5)		6 (30.0)	21 (19.8)		4 (13.8)	22 (19.6)		9 (20.9)
	≥50	44 (32.6)		3 (15.0)	34 (32.1)		10 (34.5)	36 (32.1)		11 (25.6)
IMC, kg/m ²	<18.5	2 (1.5)	0.12	0	2 (1.9)	0.31	0	2 (1.8)	0.28	0
	18.5-24.99	50 (37.0)		9 (45.0)	39 (36.8)		11 (37.9)	42 (37.5)		17 (39.5)
	25-29.99	55 (40.7)		4 (20.0)	45 (42.5)		10 (34.5)	47 (42.0)		12 (27.9)
	30-34.99	21 (15.6)		7 (35.0)	16 (15.1)		5 (17.2)	17 (15.2)		11 (25.6)
	35-39.99	7 (5.2)		0	4 (3.8)		3 (10.3)	4 (3.6)		3 (7)
BCG	Sí	120(88.9)	0.27	16 (80.0)	95 (89.6)	0.73	25 (86.2)	100(89.3)	0.34	36 (83.7)
	No	15 (11.1)		4 (20.0)	11 (10.4)		4 (13.8)	12 (10.7)		7 (16.3)
Parentesco del contacto con el caso índice	Consanguíneo 1er	60 (44.4)	0.62	7 (35.0)	46 (43.4)	0.99	21 (42.9)	47 (42.0)	0.67	20 (46.5)
	Consanguíneo 2do	29 (21.5)		29 (21.5)	23 (21.7)		10 (20.4)	25 (22.3)		8 (18.6)
	Consanguíneo 3er	2 (1.5)		2 (1.5)	2 (1.9)		1 (2.0)	3 (2.7)		0
	No consanguíneo	44 (32.6)		44 (32.6)	35 (33.0)		17 (34.7)	37 (33.0)		15 (34.9)
Estado civil contacto	Soltero	23 (17.0)	0.38	5 (25.0)	15 (14.2)	0.29	8 (27.6)	16 (14.3)	0.29	12 (27.9)
	Casado	79 (58.5)		14 (70.0)	66 (62.3)		13 (44.8)	71 (63.4)		22 (51.2)
	Unión libre	21 (15.6)		1 (5.0)	16 (15.1)		5 (17.2)	16 (14.3)		6 (14.0)
	Divorciado/ separado	5 (3.7)		0	3 (2.8)		2 (6.9)	3 (2.7)		2 (4.7)
	Viudo	7 (5.2)		0	6 (5.7)		1 (3.4)	6 (5.4)		1 (2.3)

CONTINÚA página siguiente

12.6. Anexo 6. CONTINUACIÓN.

Descripción de las características en la cohorte de contactos cercanos a casos de TB pulmonar activa.

Medición 1-2, 1-3 y 2-3 del PPD y QFT-IT en el seguimiento y perdidos en el seguimiento. Zacatecas, México 2010-2012.

Variables	Categoría	Medición 1-2			Medición 2-3			Medición 1-3				
		Seguidos (n=135)	p*	Perdidos (n=20)	Seguidos (n=106)	p*	Perdidos (n=29)	Seguidos (n=112)	p*	Perdidos (n=43)		
Escolaridad, años	0	8 (5.9)	0.53	0	6 (5.7)	0.48	2 (6.9)	6 (5.4)	0.50	2 (4.7)		
	1-6	55 (40.7)		9 (45.0)	46 (43.4)		9 (31.0)	48 (42.9)		16 (37.2)		
	≥ 7	72 (53.3)		11 (55.0)	54 (50.9)		18 (62.1)	58 (51.8)		25 (58.1)		
Actividad laboral	Empleado	62 (45.9)	0.001	9 (45.0)	46 (43.4)	0.19	25 (51.0)	49 (43.8)	0.40	22 (51.2)		
	Desempleado	3 (2.2)		5 (25.0)	3 (2.8)		5 (10.2)	4 (3.6)		4 (9.3)		
	Estudiante	6 (4.4)		0	4 (3.8)		2 (4.1)	4 (3.6)		2 (4.7)		
	Ama de casa	53 (39.3)		5 (25.0)	43 (40.6)		15 (30.6)	45 (40.2)		13 (30.2)		
	Otro	11 (8.1)		1 (5.0)	10 (9.4)		2 (4.1)	10 (8.9)		2 (4.7)		
Dx caso índice	Dx confirmado	103 (76.3)	1	16 (80.0)	82 (77.4)	0.57	21 (72.4)	86 (76.8)	0.99	33 (76.7)		
	Sin Dx confirmado	32 (23.7)		4 (20.0)	24 (22.6)		8 (27.6)	26 (23.2)		10 (23.3)		
Tipo de contacto dic ¹	Irregular/ocasional	25 (18.5)	0.002	10 (50.0)	22(20.8)	0.28	3 (10.3)	24 (21.4)	0.58	11 (25.6)		
	Cercano/Muy cercano	110 (81.5)		10 (50.0)	84 (79.2)		26 (89.7)	88 (78.6)		32 (74.4)		
Total de horas de ² exposición	1-500 h	61 (45.2)	0.35	7 (35.0)	49 (46.2)	0.59	12 (41.4)	53 (47.3)	0.15	15 (34.9)		
	>500h	28 (20.7)		7 (35.0)	20 (18.9)		8 (27.6)	21 (18.8)		14 (32.6)		
	Indeterminado	46 (34.1)		6 (30.0)	37 (34.9)		9 (31)	38 (33.9)		14 (32.6)		
Dormir mismo cuarto	Sí	47 (34.8)	0.21	4 (20.0)	37 (34.9)	0.96	10 (34.5)	39 (34.8)	0.41	12 (27.9)		
	No	88 (65.2)		16 (80.0)	69 (65.1)		19 (65.5)	73 (65.2)		31 (72.1)		
PPD, mm	≥ 5	78 (57.8)	0.05	7 (35.0)	82 (77.4)	0.86	22 (75.9)	66 (58.9)	0.09	19 (44.2)		
	< 5	57 (42.2)		13 (65.0)	24 (22.6)		7 (24.1)	46 (41.1)		24 (55.8)		
	≥ 10	53 (39.3)		3 (15.0)	55 (51.9)		0.98	15 (51.7)		44 (39.3)	0.18	12 (27.9)
	< 10	82 (60.7)		17 (85.0)	51 (48.1)		14 (48.3)	68 (60.7)		31 (72.1)		
QFT-IT, UI/mL	≥ 0.35	58 (43.0)	0.27	6 (30.0)	45 (42.5)	0.66	11 (37.9)	46 (41.1)	0.92	18 (41.9)		
	< 0.35	77 (57.0)		14 (70.0)	61 (57.5)		18 (62.1)	66 (58.9)		25 (58.1)		

* Se utilizó la prueba de Chi² de Pearson (para datos nominales) y la prueba de Mann-Whitney U (para datos continuos cuya distribución no es normal).

¹ Calculado a partir de un cuestionario aplicado a los contactos después de que el caso índice fue tratado (periodo de no contagio): Muy cerca de 5-7 días a la semana con ≥30 horas por semana; cerca 5-7 días a la semana con 21-30 horas por semana; irregular 1-4 días a la semana con 6-20 horas por semana y ocasional 1-4 días a la semana con <6 horas por semana.

² Recabado de un cuestionario aplicado al caso índice cuando estaba sintomático y sin tratamiento (periodo de contagio).

12.7. Anexo 7

Tasas de incidencia en conversión y reversión para las pruebas de PPD y QFT-IT en la **1era – 2da medición** (n=135), de la cohorte de contactos cercanos a casos índices con tuberculosis pulmonar activa. Cohorte de Zacatecas, México, 2010-2012.

Medida/Estado línea base	Cambio en el estado de TBL	Cambio de línea base al punto final, n (%)		
		Convencional ¹	Zona de borderline ²	10 mm para la PPD
Cambio en QFT-IT				
PPD ≥ 5 mm	Quedó positivo/negativo	69 (88.5)	72 (92.3)	
	Conversión	3 (3.8)	2 (2.6)	
	Reversión	6 (7.7)	4 (5.1)	
PPD < 5 mm	Quedó positivo/negativo	52 (91.2)	53 (92.9)	
	Conversión	3 (5.3)	3 (5.3)	
	Reversión	2 (3.5)	1 (1.8)	
Todos los contactos	Quedó positivo/negativo	121 (89.6)	125 (92.6)	
	Conversión	6 (4.4)	5 (3.7)	
	Reversión	8 (5.9)	5 (3.7)	
PPD ≥ 10 mm	Quedó positivo/negativo	47 (88.7)	50 (94.4)	
	Conversión	2 (3.8)	1 (1.9)	
	Reversión	4 (7.5)	3 (5.7)	
PPD < 10 mm	Quedó positivo/negativo	74 (90.2)	76 (92.7)	
	Conversión	4 (4.9)	4 (4.9)	
	Reversión	4 (4.9)	2 (2.4)	
Todos los contactos	Quedó positivo/negativo	121 (89.6)	125 (92.6)	
	Conversión	6 (4.4)	5 (3.7)	
	Reversión	8 (5.9)	5 (3.7)	
Cambio en PPD				
QFT-IT ≥ 0.35 UI/mL	Quedó positivo/negativo	49 (84.5)	52 (89.6)	44 (75.6)
	Conversión	7 (12.1)	5 (8.6)	13 (22.4)
	Reversión	2 (3.4)	1 (1.7)	1 (1.7)
QFT-IT < 0.35 UI/mL	Quedó positivo/negativo	44 (57.1)	68 (88.3)	62 (80.5)
	Conversión	27 (35.1)	4 (5.2)	10 (13.0)
	Reversión	6 (7.8)	5 (6.5)	5 (6.5)
Todos los contactos	Quedó positivo/negativo	93 (68.9)	120 (88.9)	106 (78.5)
	Conversión	34 (25.2)	9 (6.7)	23 (17.0)
	Reversión	8 (5.9)	6 (4.4)	6 (4.4)

¹ QFT-IT: conversión de < 0.35 UI/mL a ≥ 0.35 UI/mL; reversión ≥ 0.35 UI/mL a < 0.35 UI/mL.

PPD punto de corte ≥5mm: conversión de < 5 mm a ≥ 5mm; reversión ≥ 5mm a < 5 mm.

PPD punto de corte ≥ 10mm : conversión de < 10 mm a ≥ 10mm; reversión de ≥ 10mm a < 10 mm.

² QFT-IT: conversión de <0.35 a >0.70 UI/mL; reversión de ≥0.35 a <0.20 UI/mL.

PPD: conversión de <5 a >10 UI/mL; reversión de ≥5 a <4 UI/mL.

12.8. Anexo 8

Tasa de incidencia en conversión y reversión para las pruebas de PPD y QFT-IT en la **2da – 3ra medición** (n=106), de la cohorte de contactos cercanos a casos índices con tuberculosis pulmonar activa. Cohorte de Zacatecas, México, 2010-2012.

Medida/Estado línea base	Cambio en el estado de TBL	Cambio de línea base al punto final, n (%)		
		Convencional ¹	Zona de borderline ²	10 mm para la PPD
Cambio en QFT-IT				
PPD ≥ 5 mm	Quedó positivo/negativo	72 (87.8)	77 (93.9)	
	Conversión	6 (7.3)	3 (3.7)	
	Reversión	4 (4.9)	2 (2.4)	
PPD < 5 mm	Quedó positivo/negativo	22 (91.6)	22 (91.6)	
	Conversión	1 (4.2)	1 (4.2)	
	Reversión	1 (4.2)	1 (4.2)	
Todos los contactos	Quedó positivo/negativo	94 (88.7)	99 (93.4)	
	Conversión	7 (6.6)	4 (3.8)	
	Reversión	5 (4.7)	3 (2.8)	
PPD ≥ 10 mm	Quedó positivo/negativo	47 (85.5)	51 (92.7)	
	Conversión	6 (10.9)	3 (5.5)	
	Reversión	2 (3.6)	1 (1.8)	
PPD < 10 mm	Quedó positivo/negativo	47 (92.2)	48 (94.1)	
	Conversión	1 (2.0)	1 (2.0)	
	Reversión	3 (5.9)	2 (3.9)	
Todos los contactos	Quedó positivo/negativo	94 (88.7)	99 (93.4)	
	Conversión	7 (6.6)	4 (3.8)	
	Reversión	5 (4.7)	3 (2.8)	
Cambio en PPD				
QFT-IT ≥ 0.35 UI/mL	Quedó positivo/negativo	42 (93.3)	44 (97.7)	40 (88.8)
	Conversión	3 (6.7)	1 (2.2)	5 (11.1)
	Reversión	0	0	0
QFT-IT < 0.35 UI/mL	Quedó positivo/negativo	43 (70.5)	53 (86.8)	55 (90.1)
	Conversión	6 (9.8)	0	4 (6.6)
	Reversión	12 (19.7)	8 (13.1)	2 (3.3)
Todos los contactos	Quedó positivo/negativo	85 (80.2)	97 (91.5)	95 (89.6)
	Conversión	9 (8.5)	1 (0.9)	9 (8.5)
	Reversión	12 (11.3)	8 (7.5)	2 (1.9)

¹ QFT-IT: conversión de < 0.35 UI/mL a ≥ 0.35 UI/mL; reversión ≥ 0.35 UI/mL a < 0.35 UI/mL.

PPD punto de corte ≥5mm: conversión de < 5 mm a ≥ 5mm; reversión ≥ 5mm a < 5 mm.

PPD punto de corte ≥ 10mm : conversión de < 10 mm a ≥ 10mm; reversión de ≥ 10mm a < 10 mm.

² QFT-IT: conversión de <0.35 a >0.70 UI/mL; reversión de ≥0.35 a <0.20 UI/mL.

PPD: conversión de <5 a >10 UI/mL; reversión de ≥5 a <4 UI/mL.

12.9. Anexo 9

Tasa de incidencia en conversión y reversión para las pruebas de PPD y QFT-IT en la **1era – 3ra medida** (n=112), de la cohorte de contactos cercanos a casos índices con tuberculosis pulmonar activa. Cohorte de Zacatecas, México, 2010-2012.

Medida/Estado línea base	Cambio en el estado de TBL	Cambio de línea base al punto final, n (%)		
		Convencional ¹	Zona de borderline ²	10 mm para la PPD
Cambio en QFT-IT				
PPD ≥ 5 mm	Quedó positivo/negativo	54 (81.8)	58 (87.8)	
	Conversión	6 (9.1)	4 (6.1)	
	Reversión	6 (9.1)	4 (6.1)	
PPD < 5 mm	Quedó positivo/negativo	42 (91.3)	43 (93.5)	
	Conversión	4 (8.7)	3 (6.5)	
	Reversión	0	0	
Todos los contactos	Quedó positivo/negativo	96 (85.7)	101 (90.1)	
	Conversión	10 (8.9)	7 (6.3)	
	Reversión	6 (5.4)	4 (3.6)	
PPD ≥ 10 mm	Quedó positivo/negativo	35 (79.5)	38 (86.4)	
	Conversión	4 (9.1)	3 (6.8)	
	Reversión	5 (11.4)	3 (6.8)	
PPD < 10 mm	Quedó positivo/negativo	61 (89.7)	63 (92.6)	
	Conversión	6 (8.8)	4 (5.9)	
	Reversión	1 (1.5)	1 (1.5)	
Todos los contactos	Quedó positivo/negativo	96 (85.7)	101 (90.1)	
	Conversión	10 (8.9)	7 (6.3)	
	Reversión	6 (5.4)	4 (3.6)	
Cambio en PPD				
QFT-IT ≥ 0.35 UI/mL	Quedó positivo/negativo	39 (84.8)	41 (89.1)	33 (71.7)
	Conversión	7 (15.2)	5 (10.9)	13 (28.3)
	Reversión	0	0	0
QFT-IT < 0.35 UI/mL	Quedó positivo/negativo	39 (59.0)	56 (84.8)	44 (66.6)
	Conversión	19 (28.8)	4 (6.1)	15 (22.7)
	Reversión	8 (12.1)	6 (9.1)	7 (10.6)
Todos los contactos	Quedó positivo/negativo	78 (69.6)	97 (86.6)	77 (68.8)
	Conversión	26 (23.2)	9 (8.0)	28 (25.0)
	Reversión	8 (7.1)	6 (5.4)	7 (6.3)

¹ QFT-IT: conversión de < 0.35 UI/mL a ≥ 0.35 UI/mL; reversión ≥ 0.35 UI/mL a < 0.35 UI/mL.

PPD punto de corte ≥5mm: conversión de < 5 mm a ≥ 5mm; reversión ≥ 5mm a < 5 mm.

PPD punto de corte ≥ 10mm : conversión de < 10 mm a ≥ 10mm; reversión de ≥ 10mm a < 10 mm.

² QFT-IT: conversión de <0.35 a >0.70 UI/mL; reversión de ≥0.35 a <0.20 UI/mL.

PPD: conversión de <5 a >10 UI/mL; reversión de ≥5 a <4 UI/mL.

12.10. Anexo 10

Concordancia entre las conversiones, reversiones, quedar positivo o negativo en el QuantiFERON Tube-TB Gold In (QFT-IT) y la prueba de tuberculina (PPD), con punto de corte convencional¹.

QFT-IT	PPD				
	Quedó positivo	Quedó negativo	Convirtió	Revirtió	
1-2, n=135					
Quedó positivo	42 (31.1)	1 (0.7)	5 (3.7)	2 (1.5)	% Concordancia 48.2 k = 0.263
Quedó negativo	19 (14.1)	21 (15.6)	25 (18.5)	6 (4.4)	
Convirtió	3 (2.2)	1 (0.7)	2 (1.5)	0	
Revirtió	6 (4.4)	0	2 (1.5)	0	
2-3, n= 106					
Quedó positivo	37 (34.9)	0	3 (2.8)	0	% Concordancia 47.2 k = 0.209
Quedó negativo	23 (21.7)	13 (12.3)	6 (5.7)	12 (11.3)	
Convirtió	6 (5.7)	1 (0.9)	0	0	
Revirtió	4 (3.8)	1 (0.9)	0	0	
1-3, n= 112					
Quedó positivo	33 (29.5)	0	7 (6.2)	0	% Concordancia 49.2 k = 0.274
Quedó negativo	13 (11.6)	19 (17.0)	16 (14.3)	8 (7.1)	
Convirtió	6 (5.4)	1 (0.9)	3 (2.7)	0	
Revirtió	6 (5.4)	0	0	0	

¹ QFT-IT: conversión de < 0.35 UI/mL a ≥ 0.35 UI/mL; reversión ≥ 0.35 UI/mL a < 0.35 UI/mL.
PPD punto de corte ≥ 5mm: conversión de < 5 mm a ≥ 5mm; reversión ≥ 5mm a < 5 mm.

12.11. Anexo 11

Concordancia entre las conversiones, reversiones, quedar positivo o negativo en el QuantiFERON Tube-TB Gold In (QFT-IT) convencional y la prueba de tuberculina (PPD), con punto de para PPD ≥ 10 mm.

QFT-IT	PPD				
	Quedó positivo	Quedó negativo	Convirtió	Revirtió	
1-2, n=135					
Quedó positivo	34 (25.2)	5(3.7)	10 (7.4)	1 (0.7)	% Concordancia 62.9 k = 0.413
Quedó negativo	8 (5.9)	50 (37)	9 (6.7)	4 (3.0)	
Convirtió	1 (0.7)	3 (2.2)	1 (0.7)	1 (0.7)	
Revirtió	4 (3.0)	1 (0.7)	3 (2.2)	0	
2-3, n= 106					
Quedó positivo	34 (32.1)	3 (2.8)	3 (2.8)	0	% Concordancia 67.0 k = 0.452
Quedó negativo	12 (11.3)	37 (34.9)	4 (3.8)	1 (0.9)	
Convirtió	5 (4.7)	1 (0.9)	0	1 (0.9)	
Revirtió	2 (1.9)	1 (0.9)	2 (1.9)	0	
1-3, n= 112					
Quedó positivo	25 (22.3)	25 (22.3)	12 (10.7)	0	% Concordancia 58.9 k = 0.394
Quedó negativo	4 (3.6)	4 (3.6)	10 (8.9)	6 (5.4)	
Convirtió	3 (2.7)	3 (2.7)	5 (4.5)	1 (0.9)	
Revirtió	5 (4.5)	5 (4.5)	1 (0.9)	0	

¹ QFT-IT: conversión de < 0.35 UI/mL a ≥ 0.35 UI/mL; reversión ≥ 0.35 UI/mL a < 0.35 UI/mL.

PPD punto de corte ≥ 10 mm: conversión de < 10 mm a ≥ 10 mm; reversión ≥ 10 mm a < 10 mm.

12.12. Anexo 12

Concordancia entre las conversiones, reversiones, quedar positivo o negativo en el QuantiFERON Tube-TB Gold In (QFT-IT) y la prueba de tuberculina (PPD), con punto de corte borderline¹.

QFT-IT	PPD				
	Quedó positivo	Quedó negativo	Convirtió	Revirtió	
1-2, n=135					
Quedó positivo	42 (31.1)	3 (2.2)	4(3.0)	1 (0.7)	% Concordancia 65.1 k = 0.418
Quedó negativo	22 (16.3)	45 (33.3)	3 (2.2)	5 (3.7)	
Convirtió	2 (1.5)	2 (1.5)	1 (0.7)	0	
Revirtió	4 (3)	0	1 (0.7)	0	
2-3, n= 106					
Quedó positivo	37 (34.9)	2 (1.9)	1 (0.9)	0	% Concordancia 56.6 k = 0.285
Quedó negativo	28 (26.4)	23 (21.7)	0	8 (7.5)	
Convirtió	3 (2.8)	1 (0.9)	0	0	
Revirtió	2 (1.9)	1 (0.9)	0	0	
1-3, n= 112					
Quedó positivo	33 (29.5)	2 (1.8)	5 (4.5)	0	% Concordancia 64.3 k = 0.421
Quedó negativo	16 (14.3)	37 (33)	2 (1.8)	6 (5.4)	
Convirtió	4 (3.6)	1 (0.9)	2 (1.8)	0	
Revirtió	4 (3.6)	0	0	0	

¹ QFT-IT: conversión de <0.35 a >0.70 UI/mL; reversión de ≥0.35 a <0.20 UI/mL.
TST: conversión de <5 a >10 UI/mL; reversión de ≥5 a <4 UI/mL.

12.13. Anexo 13

Análisis bivariados de conversión y reversión para las pruebas de PPD y QFT-IT, con punto de corte convencional según las características seleccionadas en los contactos cercanos a casos índices con tuberculosis pulmonar activa. **1era – 2da medición** (n=135).

Características seleccionadas	Categorías	Conversión				Reversión			
		PPD, n=34	p	QFT-IT, n=6	p	PPD, n=8	p	QFT-IT, n=8	p
Sexo	Hombre	16 (47.1)	0.13	3 (50.0)	0.66	2 (25.0)	0.71	2 (25.0)	0.02
	Mujer	18 (52.9)		3 (50.0)		6 (75.0)		6 (75.0)	
Edad, años	<30	9 (26.5)	0.63	3 (50.0)	0.55	1 (12.5)	0.42	1 (12.5)	0.56
	30-39	8 (23.5)		1 (16.7)		2 (25.0)		1 (12.5)	
	40-49	8 (23.5)		0		3 (37.5)		2 (25.0)	
	≥50	9 (26.5)		2 (33.3)		2 (25.0)		4 (50.0)	
IMC, kg/m ²	<18.5	0	0.69	0	0.56	0	0.34	0	0.22
	18.5-24.99	15 (44.1)		4 (66.7)		1 (12.5)		6 (75.0)	
	25-29.99	11 (32.4)		2 (33.3)		6 (75.0)		2 (25.0)	
	30-34.99	6 (17.6)		0		1 (12.5)		0	
	35-39.99	2 (5.9)		0		0		0	
BCG	SI	33 (97.1)	0.11	3 (50.0)	0.01	7 (87.5)	1	6 (75.0)	0.21
	NO	1 (2.9)		3 (50.0)		1 (12.5)		2 (25.0)	
Parentesco del contacto con el caso índice	Consanguíneo 1er	13 (38.2)	0.63	1 (16.7)	0.05	6 (75.0)	0.27	3 (37.5)	0.95
	Consanguíneo 2do	9 (26.5)		0		0		2 (25.0)	
	Consanguíneo 3er	0		0		0		0	
	No consanguíneo	12 (35.3)		5 (83.3)		2 (25.0)		3 (37.5)	
Estado civil contacto	Soltero	2 (5.9)	0.29	0	0.34	0	0.54	2 (25.0)	0.88
	Casado	22 (64.7)		6 (100.0)		6 (75.0)		5 (62.5)	
	Unión libre	6 (17.6)		0		2 (25.0)		1 (12.5)	
	Divorciado/ separado	1 (2.9)		0		0		0	
	Viudo	3 (8.8)		0		0		0	
Escolaridad, años	0	2 (5.9)	0.67	0	0.77	0	0.70	0	0.70
	1-6	16 (47.1)		3 (50.0)		4 (50.0)		4 (50.0)	
	≥ 7	16 (47.1)		3 (50.0)		4 (50.0)		4 (50.0)	
Actividad laboral	Empleado	13 (38.2)	0.20	3 (50.0)	0.88	2 (25.0)	0.30	6 (75.0)	0.42
	Desempleado	1 (2.9)		0		0		0	
	Estudiante	1 (2.9)		0		0		0	
	Ama de casa	13 (38.2)		3 (50.0)		6 (75.0)		1 (12.5)	
	Otro	6 (17.6)		0		0		1 (12.5)	
Dx caso índice	Dx confirmado	27 (79.4)	0.62	5 (83.3)	1	5 (62.5)	0.39	1 (12.5)	0.68
	Sin Dx confirmado	7 (20.6)		1 (16.7)		3 (37.5)		7 (87.5)	

Tipo de contacto dic ¹	Irregular/ocasional	9 (26.5)	0.16	1 (16.7)	1	2 (25.0)	0.64	2 (25.0)	0.64
	Cercano/Muy cercano	25 (73.5)		5 (83.3)		6 (75.0)		6 (75.0)	
Total de horas de ² exposición	1-500 h	14 (41.2)	0.59	2 (33.3)	0.71	1 (12.5)	0.12	4 (50.0)	0.29
	>500h	6 (17.6)		2 (33.3)		2 (25.0)		0	
	Indeterminado	14 (41.2)		2 (33.3)		5 (62.5)		4 (50.0)	
Dormir mismo cuarto	SI	16 (47.1)	0.08	4 (66.7)	0.18	3 (37.5)	1	3 (37.5)	1
	NO	18 (52.9)		2 (33.3)		5 (62.5)		5 (62.5)	
PPD, mm basal	≥ 5	0	0	3 (50.0)	0.69	8 (100.0)	0.02	6 (75.0)	0.46
	< 5	34 (100.0)		3 (50.0)		0		2 (25.0)	
	≥ 10	0	0	2 (33.3)	1	3 (37.5)	1	4 (50.0)	0.71
	< 10	34 (100.0)		4 (66.7)		5 (62.5)		4 (50.0)	
QFT-IT, UI/mL basal	≥ 0.35	7 (20.6)	0.002	0	1	2 (25.0)	0.46	8 (100.0)	0.001
	< 0.35	27 (79.4)		6 (100.0)		6 (75.0)		0	
PPD+/QFT-IT- basal ³	SI	0	0	3 (50.0)	0.10	6 (75.0)	0.001	0	0.20
	NO	34 (100.0)		3 (50.0)		2 (25.0)		8 (100.0)	
PPD-/QFT-IT+ basal	SI	7 (20.6)	0	0	1	0	1	2 (25.0)	0.07
	NO	27 (79.4)		6 (100.0)		8 (100.0)		6 (75.0)	
PPD+/QFT-IT- basal ⁴	SI	0	0	2 (33.3)	0.11	3 (37.5)	0.03	0	1
	NO	34 (100.0)		4 (66.7)		5 (62.5)		8 (100.0)	
PPD-/QFT-IT+ basal	SI	7 (20.6)	0.20	0	0.59	2 (25.0)	0.31	4 (50.0)	0.01
	NO	27 (79.4)		6 (100.0)		6 (75.0)		4 (50.0)	
Trabajo Servicios salud en los últimos 24 meses	SI	1 (2.9)	0.44	0	1	0		0	1
	NO	33 (97.1)		6 (100.0)		8 (100.0)	1	8 (100.0)	
Ingestión alcohol	SI	17 (50.0)	0.20	2 (33.3)	1	4 (50.0)	0.71	4 (50.0)	0.71
	NO	17 (50.0)		4 (66.7)		4 (50.0)		4 (50.0)	
Fumar	SI	6 (18.2)	0.98	2 (33.3)	0.29	1 (87.5)	1	1 (14.3)	1
	NO	27 (81.8)		4 (66.7)		7 (12.5)		6 (85.7)	
Haber vivido en otro estado	SI	14 (41.2)	0.08	1 (16.7)	0.66	2 (25.0)	1	5 (62.5)	0.05
	NO	20 (58.8)		5 (83.3)		6 (75.0)		3 (37.5)	
Haber vivido en EU	SI	11 (32.4)	0.03	2 (33.3)	0.34	1 (12.5)	1	3 (37.5)	0.19
	NO	23 (67.6)		4 (66.7)		7 (87.5)		5 (62.5)	
Material de las paredes de la casa	Block	7 (20.6)	0.91	1 (16.7)	0.53	1 (12.5)	0.73	0	0.23
	Ladrillo	16 (47.1)		2 (33.3)		5 (62.5)		6 (75.0)	
	Otro	11 (32.4)		3 (50.0)		2 (25.0)		2 (25.0)	
Material piso	Tierra	0	0.66	0	0.94	0	0.79	0	0.63
	Cemento	17 (50.0)		3 (50.0)		5 (62.5)		3 (37.5)	
	Otro	17 (50.0)		3 (50.0)		3 (37.5)		5 (62.5)	
No. cuartos vivienda	1-4	32 (94.1)	0.35	6 (100.0)	1	8 (100.0)	0.59	2 (25.0)	0.24
	5-8	2 (5.9)		0		0		6 (75.0)	
No. personas duermen vivienda	1-4	15 (44.1)	0.59	2 (33.3)	0.61	2 (25.0)	0.10	4 (50.0)	0.61
	5-8	15 (44.1)		3 (50.0)		6 (75.0)		4 (50.0)	

No. ventanas vivienda	9-12	4 (11.8)	0.51	1 (16.7)	0.63	0	0.67	0	0.78
	0-3	19 (55.9)		2 (33.3)		4 (50.0)		3 (37.5)	
	4-7	12 (35.3)		3 (50.0)		4 (50.0)		4 (50.0)	
	≥ 8	3 (8.8)		1 (16.7)		0		1 (12.5)	

* Se utilizó la prueba de χ^2 de Pearson (para datos nominales).

PUNTO DE CORTE CONVENCIONAL. QFT-IT: conversión de < 0.35 UI/mL a ≥ 0.35 UI/mL; reversión ≥ 0.35 UI/mL a < 0.35 UI/mL. PPD punto de corte ≥ 5 mm: conversión de < 5 mm a ≥ 5 mm; reversión ≥ 5 mm a < 5 mm.

¹ Calculado a partir de un cuestionario aplicado a los contactos después de que el caso índice fue tratado (periodo de no contagio): Muy cerca de 5-7 días a la semana con ≥ 30 horas por semana; cerca 5-7 días a la semana con 21-30 horas por semana; irregular 1-4 días a la semana con 6-20 horas por semana y ocasional 1-4 días a la semana con < 6 horas por semana.

² Recabado de un cuestionario aplicado al caso índice cuando estaba sintomático y sin tratamiento (periodo de contagio).

³ Para PPD con punto de corte ≥ 5 mm.

⁴ Para PPD con punto de corte ≥ 10 mm.

12.14. Anexo 14

Análisis bivariados de conversión y reversión para las pruebas de la PPD y QFT-IT con punto de corte *borderline* según las características seleccionadas en los contactos cercanos a casos índices con tuberculosis pulmonar activa. **1era – 2da medición** (n=135).

Características seleccionadas	Categorías	Conversión				Reversión			
		PPD, n=9	p*	QFT-IT, n=5	p*	PPD, n=6	p*	QFT-IT, n=5	p*
Genero	Hombre	4 (44.4)	0.72	2 (40)	1	1 (16.7)	0.41	4 (80)	0.05
	Mujer	5 (55.6)		3 (60)		5 (83.3)		1 (20)	
Edad, años	<30	4 (44.4)	0.71	2 (40)	0.74	1 (16.7)	0.23	1 (20)	0.63
	30-39	2 (22.2)		1 (20)		1 (16.7)		1 (20)	
	40-49	1 (11.1)		0		3 (50)		2 (40)	
	≥50	2 (22.2)		2 (40)		1 (16.7)		1 (20)	
IMC, kg/m ²	<18.5	0	0.26	0	0.75	0	0.70	0	0.36
	18.5-24.99	6 (66.7)		3 (60)		1 (16.7)		4 (80)	
	25-29.99	1 (11.1)		2 (40)		4 (66.7)		1 (20)	
	30-34.99	2 (22.2)		0		1 (16.7)		0	
	35-39.99	0		0		0		0	
BCG	SI	9 (100.0)	0.59	3 (60)	0.09	5 (83.3)	0.51	4 (80)	0.45
	NO	0		2 (40)		1 (16.7)		1 (20)	
Parentesco del contacto con el caso índice	Consanguíneo 1er	5 (55.6)	0.40	1 (20)	0.14	4 (66.7)	0.54	2 (40)	0.97
	Consanguíneo 2do	0		0		0		1 (20)	
	Consanguíneo 3er	0		0		0		0	
	No consanguíneo	4 (44.4)		4 (80)		2 (33.3)		2 (40)	
Estado civil contacto	Soltero	0	0.55	0	0.45	0	0.56	2 (40)	0.65
	Casado	6 (66.7)		5 (100)		4 (66.7)		2 (40)	
	Unión libre	2 (22.2)		0		2 (33.3)		1 (20)	
	Divorciado/ separado	0		0		0		0	
	Viudo	1 (11.1)		0		0		0	
Escolaridad, años	0	0	0.54	0	0.62	0	0.71	0	0.46
	1-6	5 (55.6)		3 (60)		2 (33.3)		1 (20)	
	≥ 7	4 (44.4)		2 (40)		4 (66.7)		4 (80)	
Actividad laboral	Empleado	3 (33.3)	0.78	2 (40)	0.84	1 (16.7)	0.26	5 (100)	0.19
	Desempleado	0		0		0		0	
	Estudiante	0		0		0		0	
	Ama de casa	5 (55.6)		3 (60)		5 (83.3)		0	
	Otro	1 (11.1)		0		0		0	

Dx caso índice	Dx confirmado	8 (88.9)	0.68	4 (80)	1	3 (50.0)	0.14	5 (100)	0.33
	Sin Dx confirmado	1 (11.1)		1 (20.0)		3 (50.0)		0	
Tipo de contacto dic ¹	Irregular/ocasional	2 (22.2)	0.67	1 (20.0)	1	1 (16.7)	1	1 (20.0)	1
	Cercano/Muy cercano	7 (77.8)		4 (80.0)		5 (83.3)		4 (80.0)	
Total de horas de ² exposición	1-500 h	5 (55.6)	0.71	1 (20.0)	0.42	1 (16.7)	0.20	3 (60.0)	0.50
	>500h	1 (11.1)		2 (40.0)		1 (16.7)		0	
	Indeterminado	3 (33.3)		2 (40.0)		4 (66.7)		2 (40.0)	
Dormir mismo cuarto	SI	4 (44.4)	0.71	3 (60.0)	0.34	2 (33.3)	1	1 (20.0)	0.65
	NO	5 (55.6)		2 (40.0)		4 (66.7)		4 (80.0)	
PPD, mm basal	≥ 5	0	0	2 (40.0)	0.65	6 (100.0)	0.03	4 (80.0)	0.39
	< 5	9 (100.0)		3 (60.0)		0		1 (20.0)	
	≥ 10	9 (100.0)	0.01	4 (80.0)	0.64	3 (50.0)	0.67	3 (60.0)	0.38
	< 10	0		1 (20.0)		3 (50.0)		2 (40.0)	
QFT-IT, UI/mL basal	≥ 0.35	5 (55.6)	0.49	0	0.07	1 (16.7)	0.23	5 (100.0)	0.01
	< 0.35	4 (44.4)		5 (100.0)		5 (83.3)		0	
PPD+/QFT-IT- basal ³	SI	0	0.20	2 (40.0)	0.27	5 (83.3)	0.001	0	0.58
	NO	9 (100)		3 (60.0)		1 (16.7)		5 (100.0)	
PPD-/QFT-IT+ basal	SI	5 (55.6)	0	0	1	0	1	1 (20.0)	0.26
	NO	4 (44.4)		5 (100.0)		6 (100.0)		4 (80.0)	
PPD+/QFT-IT- basal ⁴	SI	0	0.59	1 (20.0)	0.42	3 (50.0)	0.01	0	1
	NO	9 (100.0)		4 (80.0)		3 (50.0)		5 (100.0)	
PPD-/QFT-IT+ basal	SI	5 (55.6)	0.003	0	1	1 (16.7)	1	2 (40.0)	0.14
	NO	4 (44.4)		5 (100.0)		5 (83.3)		3 (60.0)	
Trabajo Servicios salud en los últimos 24 meses	SI	0	1	0	1	0	1	0	1
	NO	9 (100.0)		5 (100.0)		6 (100.0)		5 (100.0)	
Ingestión alcohol	SI	3 (33.3)	0.73	1 (20.0)	0.64	3 (50.0)	0.68	3 (60.0)	0.39
	NO	6 (66.7)		4 (80.0)		3 (50.0)		2 (40.0)	
Fumar	SI	1 (12.5)	1	2 (40.0)	0.22	0	0.59	1 (25.0)	0.55
	NO	7 (87.5)		3 (60.0)		6 (100.0)		3 (75.0)	
Haber vivido en otro estado	SI	3 (33.3)	0.72	1 (20.0)	1	2 (33.3)	1	3 (60.0)	0.15
	NO	6 (66.7)		4 (80.0)		4 (66.7)		2 (40.0)	
Haber vivido en EU	SI	2 (22.2)	1	1 (20.0)	1	1 (16.7)	1	1 (20.0)	1
	NO	7 (77.8)		4 (80.0)		5 (83.3)		4 (80.0)	
Material de las paredes de la casa	Block	1 (11.1)	0.54	1 (20.0)	0.88	1 (16.7)	0.67	0	0.33
	Ladrillo	4 (44.4)		2 (40.0)		4 (66.7)		4 (80.0)	
	Otro	4 (44.4)		2 (40.0)		1 (16.7)		1 (20.0)	
Material piso	Tierra	0	0.81	0	0.81	0	0.74	0	0.31
	Cemento	4 (44.4)		2 (40.0)		4 (66.7)		1 (20.0)	
	Otro	5 (55.6)		3 (60.0)		2 (33.3)		4 (80.0)	
No. cuartos vivienda	1-4	9 (100.0)	0.59	5 (100.0)	1	6 (100.0)	1	4 (80.0)	0.47
	5-8	0		0		0		1 (20.0)	

No. personas duermen vivienda	1-4	5 (55.6)	0.25	2 (40.0)	0.65	1 (16.7)	0.08	3 (60.0)	0.76
	5-8	2 (22.2)		2 (40.0)		5 (83.3)		2 (40.0)	
	9-12	2 (22.2)		1 (20.0)		0		0	
No. ventanas vivienda	0-3	6 (66.7)	0.42	2 (40.0)	0.61	4 (66.7)	0.57	1 (20.0)	0.35
	4-7	3 (33.3)		2 (40.0)		2 (33.3)		3 (60.0)	
	≥ 8	0		1 (20.0)		0		1(20.0)	

* Se utilizó la prueba de χ^2 de Pearson (para datos nominales)

PUNTO DE CORTE BORDERLINE

QFT-IT: conversión de <0.35 a >0.70 UI/mL; reversión de ≥0.35 a <0.20 UI/mL.

PPD: conversión de <5 a >10 UI/mL; reversión de ≥5 a <4 UI/mL.

¹ Calculado a partir de un cuestionario aplicado a los contactos después de que el caso índice fue tratado (periodo de no contagio): Muy cerca de 5-7 días a la semana con ≥30 horas por semana; cerca 5-7 días a la semana con 21-30 horas por semana; irregular 1-4 días a la semana con 6-20 horas por semana y ocasional 1-4 días a la semana con <6 horas por semana.

² Recabado de un cuestionario aplicado al caso índice cuando estaba sintomático y sin tratamiento (periodo de contagio).

³ Para PPD con punto de corte ≥ 5 mm.

⁴ Para PPD con punto de corte ≥ 10 mm.

12.15. Anexo 15

Análisis bivariados de conversión y reversión para las pruebas de PPD y QFT-IT con punto de corte convencional según las características seleccionadas en los contactos cercanos a casos índices con tuberculosis pulmonar activa.

2da – 3era medición (n=106).

Características seleccionadas	Categorías	Conversión				Reversión			
		PPD, n=9	p'	QFT-IT, n=7	p'	PPD, n=12	p'	QFT-IT, n=5	p'
Genero	Hombre	2 (22.2)	0.48	5 (71.4)	0.09	3 (25.0)	0.52	2 (40.0)	1
	Mujer	7 (77.8)		2 (28.6)		9 (75.0)		3 (60.0)	
Edad, años	<30	1 (11.1)	0.08	3 (42.9)	0.87	1 (8.3)	0.30	2 (40.0)	0.43
	30-39	4 (44.4)		1 (14.3)		2 (16.7)		2 (40.0)	
	40-49	3 (33.3)		1 (14.3)		3 (25.0)		0	
	≥50	1 (11.1)		2 (28.6)		6 (50.0)		1 (20.0)	
IMC, kg/m ²	<18.5	0	0.09	0	0.78	0	0.51	0	0.35
	18.5-24.99	1 (11.1)		3 (42.9)		6 (50.0)		4 (80.0)	
	25-29.99	4 (44.4)		2 (28.6)		3 (25.0)		1 (20.0)	
	30-34.99	4 (44.4)		2 (28.6)		3 (25.0)		0	
	35-39.99	0		0		0		0	
BCG	SI	8 (88.9)	1	2 (28.6)	0.15	12 (100)	0.35	3 (60.0)	0.08
	NO	1 (11.1)		5 (71.4)		0		2 (40.0)	
Parentesco del contacto con el caso índice	Consanguíneo 1er	4 (44.4)	0.78	6 (85.7)	0.13	2 (16.7)	0.15	1 (20.0)	0.64
	Consanguíneo 2do	1 (11.1)		0		5 (41.7)		2 (40.0)	
	Consanguíneo 3er	0		0		0		0	
	No consanguíneo	4 (44.4)		1 (14.3)		5 (41.7)		2 (40.0)	
Estado civil contacto	Soltero	0	0.56	0	0.66	0	0.15	2 (40.0)	0.44
	Casado	7 (77.8)		5 (71.4)		8 (66.7)		3 (60.0)	
	Unión libre	2 (22.2)		1 (14.3)		1 (8.3)		0	
	Divorciado/ separado	0		0		1 (8.3)		0	
	Viudo	0		1 (14.3)		2 (16.7)		0	
Escolaridad, años	0	0	0.53	0	0.49	2 (16.7)	0.004	0	0.68
	1-6	3 (33.3)		2 (28.6)		9 (75.0)		3 (60.0)	
	≥ 7	6 (66.7)		5 (71.4)		1 (8.3)		2 (40.0)	
Actividad laboral	Empleado	4 (44.4)	0.94	4 (57.1)	0.28	3 (25.0)	0.22	4 (80.0)	0.55
	Desempleado	0		1 (14.3)		0		0	
	Estudiante	0		0		0		0	
	Ama de casa	4 (44.4)		2 (28.6)		6 (50.0)		1 (20.0)	
	Otro	1 (11.1)		0		3 (25.0)		0	
Dx caso índice	Dx confirmado	7 (77.8)	1	7 (100.0)	0.34	10 (83.3)	0.73	4 (80.0)	1
	Sin Dx confirmado	2 (22.2)		0		2 (16.7)		1 (20.0)	

Tipo de contacto dic ¹	Irregular/ocasional	3 (33.3)	0.38	2 (28.6)	0.63	4 (33.3)	0.26	1 (20.0)	1
	Cercano/Muy cercano	6 (66.7)		5 (71.4)		8 (66.7)		4 (80.0)	
Total de horas de ² exposición	1-500 h	5 (55.6)	0.70	4 (57.1)	0.47	6 (50.0)	0.95	1 (20.0)	0.35
	>500h	2 (22.2)		2 (28.6)		2 (16.7)		2 (40.0)	
	Indeterminado	2 (22.2)		1 (14.3)		4 (33.3)		2 (40.0)	
Dormir mismo cuarto	SI	3 (33.3)	1	2 (28.6)	1	4 (33.3)	1	2 (40.0)	1
	NO	6 (66.7)		5 (71.4)		8 (66.7)		3 (60.0)	
PPD, mm basal	≥ 5	0	0	6 (85.7)	1	12 (100.0)	0.06	4 (80.0)	1
	< 5	9 (100.0)		1 (14.3)		0		1 (20.0)	
	≥ 10	0	0.001	6 (85.7)	0.11	1 (8.3)	0.001	2 (40.0)	0.67
	< 10	9 (100.0)		1 (14.3)		11 (91.7)		3 (60.0)	0.01
QFT-IT, UI/mL basal	≥ 0.35	3 (33.3)	0.73	0	0.02	0	0.001	5 (100.0)	
	< 0.35	6 (66.7)		7 (100.0)		12 (100.0)		0	
PPD+/QFT-IT- basal ³	SI	0	0.01	6 (85.7)	0.01	12 (100.0)	0	0	0.15
	NO	9 (100.0)		1 (14.3)		0		5 (100.0)	
PPD-/QFT-IT+ basal	SI	3 (33.3)	0.002	0	1	0	1	1 (20.0)	0.17
	NO	6 (66.7)		7 (100.0)		12 (100.0)		4 (80.0)	
PPD+/QFT-IT- basal ⁴	SI	0	0.35	6 (85.7)	0	1 (8.3)	0.68	0	0.58
	NO	9 (100.0)		1 (14.3)		11 (91.7)		5 (100.0)	
PPD-/QFT-IT+ basal	SI	3 (33.3)	0.02	0	1	0	0.59	3 (60.0)	0.004
	NO	6 (66.7)		7 (100.0)		12 (100.0)		2 (40.0)	
Trabajo Servicios salud en los últimos 24 meses	SI	0	1	0	1	0	1	5 (100.0)	1
	NO	9 (100.0)		7 (100.0)		12 (100.0)		0	
Ingestión alcohol	SI	2 (22.2)	0.30	5 (71.4)	0.11	4 (33.3)	0.75	3 (60.0)	0.39
	NO	7 (77.8)		2 (28.6)		8 (66.7)		2 (40.0)	
Fumar	SI	1 (11.1)	0.68	3 (50.0)	0.09	1 (8.3)	0.45	2 (40.0)	0.29
	NO	8 (88.9)		3 (50.0)		11 (91.7)		3 (60.0)	
Haber vivido en otro estado	SI	5 (55.6)	0.11	2 (28.6)	1	6 (50.0)	0.10	0	0.31
	NO	4 (44.4)		5 (71.4)		6 (50.0)		5 (100.0)	
Haber vivido en EU	SI	2 (22.2)	0.66	2 (28.6)	0.60	1 (8.3)	0.68	0	0.58
	NO	7 (77.8)		5 (71.4)		11 (91.7)		5 (100.0)	
Material de las paredes de la casa	Block	1 (11.1)	0.55	0	0.16	5 (41.7)	0.02	0	0.53
	Ladrillo	4 (44.4)		6 (85.7)		2 (16.7)		3 (60.0)	
	Otro	4 (44.4)		1 (14.3)		5 (41.7)		2 (40.0)	
Material piso	Tierra	0	0.31	0	0.61	0	0.09	0	0.94
	Cemento	7 (77.8)		5 (71.4)		10 (83.3)		3 (60.0)	
	Otro	2 (22.2)		2 (28.6)		2 (16.7)		2 (40.0)	
No. cuartos vivienda	1-4	0	0.59	6 (87.5)	1	11 (91.7)	1	4 (80.0)	0.48
	5-8	9 (100.0)		1 (14.3)		1 (8.3)		1 (20.0)	
No. personas duermen vivienda	1-4	5 (55.6)	0.59	4 (57.1)	0.74	6 (50.0)	0.99	1 (20.0)	0.37
	5-8	4 (44.4)		2 (28.6)		5 (41.7)		3 (60.0)	

	9-12	0		1 (14.3)		1 (8.3)		1 (20.0)	
No. ventanas vivienda	0-3	6 (66.7)	0.31	3 (42.9)	0.65	7 (58.3)	0.42	2 (40.0)	0.63
	4-7	2 (22.2)		4 (57.1)		5 (41.7)		2 (40.0)	
	≥ 8	1 (11.1)		0		0		1 (20.0)	

* Se utilizó la prueba de Chi² de Pearson (para datos nominales).

PUNTO DE CORTE CONVENCIONAL. QFT-IT: conversión de < 0.35 UI/mL a ≥ 0.35 UI/mL; reversión ≥ 0.35 UI/mL a < 0.35 UI/mL. PPD punto de corte ≥5mm: conversión de < 5 mm a ≥ 5mm; reversión ≥ 5mm a < 5 mm.

¹ Calculado a partir de un cuestionario aplicado a los contactos después de que el caso índice fue tratado (periodo de no contagio): Muy cerca de 5-7 días a la semana con ≥30 horas por semana; cerca 5-7 días a la semana con 21-30 horas por semana; irregular 1-4 días a la semana con 6-20 horas por semana y ocasional 1-4 días a la semana con <6 horas por semana.

² Recabado de un cuestionario aplicado al caso índice cuando estaba sintomático y sin tratamiento (periodo de contagio).

³ Para PPD con punto de corte ≥ 5 mm.

⁴ Para PPD con punto de corte ≥ 10 mm.

12.16. Anexo 16

Análisis bivariados de conversión y reversión para las pruebas de PPD y QFT-IT con punto de corte *borderline* según las características seleccionadas en los contactos cercanos a casos índices con tuberculosis pulmonar activa. **2da – 3era medición** (n=106).

Características seleccionadas	Categorías	Conversión				Reversión			
		PPD, n=1	p̄	QFT-IT, n=4	p̄	PPD, n=8	p̄	QFT-IT, n=3	p̄
Sexo	Hombre	0	1	2 (50.0)	0.62	3 (37.5)	1	1 (33.3)	1
	Mujer	1 (100.0)		2 (50.0)		5 (62.5)		2 (66.7)	
Edad, años	<30	0	0.22	2 (50.0)	0.45	1 (12.5)	0.48	1 (33.3)	0.80
	30-39	1 (100.0)		0		1 (12.5)		1 (33.3)	
	40-49	0		0		3 (37.5)		0	
	≥50	0		2 (50.0)		3 (37.5)		1 (33.3)	
IMC, kg/m ²	<18.5	0	0.85	0	0.23	0	0.72	0	0.83
	18.5-24.99	0		2 (50.0)		4 (50.0)		2 (66.7)	
	25-29.99	1 (100.0)		0		2 (25.0)		1 (33.3)	
	30-34.99	0		2 (50.0)		2 (25.0)		0	
	35-39.99	0		0		0		0	
BCG	SI	0	1	3 (75.0)	0.35	8 (100.0)	1	1 (33.3)	0.02
	NO	1 (100.0)		1 (25.0)		0		2 (66.7)	
Parentesco del contacto con el caso índice	Consanguíneo 1er	1 (100.0)	0.72	4 (100.0)	0.14	1 (12.5)	0.28	1 (33.3)	0.95
	Consanguíneo 2do	0		0		3 (37.5)		1 (33.3)	
	Consanguíneo 3er	0		0		0		0	
	No consanguíneo	0		0		4 (50.0)		1 (33.3)	
Estado civil contacto	Soltero	0	0.96	0	0.38	0	0.30	1 (33.3)	0.81
	Casado	1 (100.0)		3 (75.0)		5 (62.5)		2 (66.7)	
	Unión libre	0		0		1 (12.5)		0	
	Divorciado/ separado	0		0		1 (12.5)		0	
	Viudo	0		1 (25.0)		1 (12.5)		0	
Escolaridad, años	0	0	0.61	0	0.87	1 (12.5)	0.07	0	0.68
	1-6	0		2 (50.0)		6 (75.0)		2 (66.7)	
	≥ 7	1 (100.0)		2 (50.0)		1 (12.5)		1 (33.3)	
Actividad laboral	Empleado	0	0.83	2 (50.0)	0.93	3 (37.5)	0.57	2 (66.7)	0.92
	Desempleado	0		0		0		0	
	Estudiante	0		0		0		0	
	Ama de casa	1 (100.0)		2 (50.0)		3 (37.5)		1 (33.3)	
	Otro	0		0		2 (25.0)		0	
Dx caso índice	Dx confirmado	1 (100.0)	1	4 (100.0)	0.57	7 (87.5)	0.68	2 (66.7)	0.54
	Sin Dx confirmado	0		0		1 (12.5)		1 (33.3)	

Tipo de contacto dic ¹	Irregular/ocasional	1 (100.0)	0.20	0	0.57	3 (37.5)	0.35	1 (33.3)	0.50
	Cercano/Muy cercano	0		4 (100.0)		5 (62.5)		2 (66.7)	
Total de horas de ² exposición	1-500 h	1 (100.0)	0.55	2 (50.0)	0.89	3 (37.5)	0.84	1 (33.3)	0.79
	>500h	0		1 (25.0)		2 (25.0)		1 (33.3)	
	Indeterminado	0		1 (25.0)		3 (37.5)		1 (33.3)	
Dormir mismo cuarto	SI	0	1	2 (50.0)	0.61	2 (25.0)	0.71	2 (66.7)	0.27
	NO	1 (100.0)		2 (50.0)		6 (75.0)		1 (33.3)	
PPD, mm basal	≥ 5	0	0.22	3 (75.0)	1	8 (100.0)	0.19	2 (66.7)	0.54
	< 5	1 (100.0)		1 (25.0)		0		1 (33.3)	
	≥ 10	0	0.48	3 (75.0)	0.61	1 (12.5)	0.02	2 (66.7)	0.60
	< 10	1 (100.0)		1 (25.0)		7 (87.5)		1 (33.7)	
QFT-IT, UI/mL basal	≥ 0.35	1 (100.0)	0.42	0	0.13	0	0.02	3 (100.0)	0.07
	< 0.35	0		4 (100.0)		8 (100.0)		0	
PPD+/QFT-IT- basal ³	SI	0	1	3 (75.0)	0.29	8 (100.0)	0	0	0.28
	NO	1 (100.0)		1 (25.0)		0		3 (100.0)	
PPD-/QFT-IT+ basal	SI	1 (100.0)	0.03	0	1	0	1	1 (33.3)	0.11
	NO	0		4 (100.0)		8 (100.0)		2 (66.7)	
PPD+/QFT-IT- basal ⁴	SI	0	1	3 (75.0)	0.01	1 (12.5)	1	0	1
	NO	1 (100.0)		1 (25.0)		7 (87.5)		3 (100.0)	
PPD-/QFT-IT+ basal	SI	1 (100.0)	0.08	0	1	0	1	2 (66.7)	0.01
	NO	0		4 (100.0)		8 (100.0)		1 (33.3)	
Trabajo Servicios salud en los últimos 24 meses	SI	0	1	0	1	0	1	0	1
	NO	1 (100.0)		4 (100.0)		8 (100.0)		3 (100.0)	
Ingestión alcohol	SI	0	1	2 (50.0)	1	2 (25.0)	0.46	2 (66.7)	0.56
	NO	1 (100.0)		2 (50.0)		6 (75.0)		1 (33.3)	
Fumar	SI	0	1	2 (50.0)	0.18	1 (12.5)	1	1 (33.3)	0.49
	NO	1 (100.0)		2 (50.0)		7 (87.5)		2 (66.7)	
Haber vivido en otro estado	SI	1 (100.0)	0.29	1 (25.0)	1	4 (50.0)	0.22	0	0.55
	NO	0		3 (75.0)		4 (50.0)		3 (100.0)	
Haber vivido en EU	SI	0	1	1 (25.0)	0.52	0	0.34	0	1
	NO	1 (100.0)		3 (75.0)		8 (100.0)		3 (100.0)	
Material de las paredes de la casa	Block	0	0.29	0	0.14	3 (37.5)	0.06	0	0.69
	Ladrillo	0		4 (100.0)		1 (12.5)		2 (66.7)	
	Otro	1 (100.0)		0		4 (50.0)		1 (33.3)	
Material piso	Tierra	0	0.64	0	0.96	0	0.13	0	0.89
	Cemento	1 (100.0)		2 (50.0)		7 (87.5)		2 (66.7)	
	Otro	0		2 (50.0)		1 (12.5)		1 (33.3)	
No. cuartos vivienda	1-4	1 (100.0)	1	3 (75.0)	0.41	7 (87.5)	1	3 (100.0)	1
	5-8	0		1 (25.0)		1 (12.5)		0	
No. personas duermen vivienda	1-4	0	0.49	1 (25.0)	0.44	3 (37.5)	0.79	0	0.14
	5-8	1 (100.0)		2 (50.0)		4 (50.0)		2 (66.7)	

No. ventanas vivienda	9-12	0		1 (25.0)		1 (12.5)		1 (33.3)	
	0-3	1 (100.0)	0.54	1 (25.0)	0.47	5 (62.5)	0.46	2 (66.7)	0.13
	4-7	0		3 (75.0)		3 (37.5)			
	≥ 8	0		0		0		1 (33.3)	

* Se utilizó la prueba de χ^2 de Pearson (para datos nominales).

PUNTO DE CORTE BORDERLINE

QFT-IT: conversión de <0.35 a >0.70 UI/mL; reversión de ≥ 0.35 a <0.20 UI/mL.

PPD: conversión de <5 a >10 UI/mL; reversión de ≥ 5 a <4 UI/mL.

¹ Calculado a partir de un cuestionario aplicado a los contactos después de que el caso índice fue tratado (periodo de no contagio): Muy cerca de 5-7 días a la semana con ≥ 30 horas por semana; cerca 5-7 días a la semana con 21-30 horas por semana; irregular 1-4 días a la semana con 6-20 horas por semana y ocasional 1-4 días a la semana con <6 horas por semana.

² Recabado de un cuestionario aplicado al caso índice cuando estaba sintomático y sin tratamiento (periodo de contagio).

³ Para PPD con punto de corte ≥ 5 mm.

⁴ Para PPD con punto de corte ≥ 10 mm.

12.17. Anexo 17

Análisis bivariados de conversión y reversión para las pruebas de PPD y QFT-IT con punto de corte convencional según las características seleccionadas en los contactos cercanos a casos índices con tuberculosis pulmonar activa. **1era – 3era medición** (n=112).

Características seleccionadas	Categorías	Conversión				Reversión			
		PPD, n=26	p*	QFT-IT, n=10	p*	PPD, n=8	p*	QFT-IT, n=6	p*
Genero	Hombre	10 (38.5)	0.90	5 (50.0)	0.39	1 (12.5)	0.25	3 (50.0)	0.67
	Mujer	16 (61.5)		5 (50.0)		7 (87.5)		3 (50.0)	
Edad, años	<30	9 (34.6)	0.17	6 (60.0)	0.20	1 (12.5)	0.56	2 (33.3)	0.31
	30-39	7 (26.9)		1 (10.0)		1 (12.5)		2 (33.3)	
	40-49	6 (23.1)		1 (10.0)		2 (25.0)		2 (33.3)	
	≥50	4 (15.4)		2 (20.0)		4 (50.0)		0	
IMC, kg/m ²	<18.5	0	0.68	0	0.89	0	0.35	0	0.58
	18.5-24.99	9 (34.6)		3 (30.0)		2 (25.0)		4 (66.7)	
	25-29.99	11 (42.3)		5 (50.0)		6 (75.0)		2 (33.3)	
	30-34.99	4 (15.4)		2 (20.0)		0		0	
	35-39.99	2 (7.7)		0		0		0	
	BCG	SI		1 (3.8)		0.28		7 (70.0)	
	NO	25 (96.2)	3 (30.0)	1 (12.5)	1 (16.7)				
Parentesco del contacto con el caso índice	Consanguíneo 1er	12 (46.2)	0.78	6 (60.0)	0.28	4 (50.0)	0.38	2 (33.3)	0.39
	Consanguíneo 2do	4 (15.4)		0		0		3 (50.0)	
	Consanguíneo 3er	1 (3.8)		0		0		0	
	No consanguíneo	9 (34.6)		4 (40.0)		4 (50.0)		1 (16.7)	
Estado civil contacto	Soltero	2 (7.7)	0.62	0	0.27	0	0.60	4 (66.7)	0.006
	Casado	19 (73.1)		9 (90.0)		7 (87.5)		2 (33.3)	
	Unión libre	4 (15.4)		0		1 (12.5)		0	
	Divorciado/separado	0		0		0		0	
	Viudo	1 (3.8)		1 (10.0)		0		0	
	Escolaridad, años	0		1 (3.8)		0.52		0	
	1-6	9 (34.6)	2 (20.0)	5 (62.5)	1 (16.7)				
	≥ 7	16 (61.5)	8 (80.0)	2 (25.0)	5 (83.3)				
Actividad laboral	Empleado	10 (38.5)	0.76	4 (40.0)	0.56	1 (12.5)	0.26	6 (100.0)	0.08
	Desempleado	1 (3.8)		1 (10.0)		0		0	
	Estudiante	1 (3.8)		0		0		0	
	Ama de casa	10 (38.5)		5 (50.0)		6 (75.0)		0	
	Otro	4 (15.4)		0		1 (12.5)		0	

Dx caso índice	Dx confirmado	20 (76.9)	0.98	9 (90.0)	0.44	6 (75.0)	1	6 (100.0)	0.33
	Sin Dx confirmado	6 (23.1)		1 (10.0)		2 (25.0)		0	
Tipo de contacto dic ¹	Irregular/ocasional	7 (26.9)	0.43	3 (70.0)	0.44	1 (12.5)	1	2 (33.3)	0.60
	Cercano/Muy cercano	19 (73.1)		7 (70.0)		7 (87.5)		4 (66.7)	
Total de horas de ² exposición	1-500 h	13 (50.0)	0.87	4 (40.0)	0.63	3 (37.5)	0.60	1 (16.7)	0.19
	>500h	4 (15.4)		3 (30.0)		1 (12.5)		1 (16.7)	
	Indeterminado	9 (34.6)		3 (30.0)		4 (50.0)		4 (66.7)	
Dormir mismo cuarto	SI	14 (53.8)	0.02	5 (50.0)	0.29	4 (50.0)	0.44	1 (16.7)	0.66
	NO	12 (46.2)		5 (50.0)		4 (50.0)		5 (83.3)	
PPD, mm basal	≥ 5	0	0	6 (60.0)	1	8 (100.0)	0.02	6 (100.0)	0.08
	< 5	26 (100.0)		4 (40.0)		0		0	
	≥ 10	0	0	4 (40.0)	1	5 (62.5)	0.25	5 (83.3)	0.03
	< 10	26 (100.0)		6 (60.0)		3 (37.5)		1 (16.7)	
QFT-IT, UI/mL basal	≥ 0.35	7 (26.9)	0.09	0	0.005	0	0.02	6 (100.0)	0.004
	< 0.35	19 (73.1)		10 (100.0)		8 (100.0)		0	
PPD+/QFT-IT- basal ³	SI	0	0	6 (60.0)	0.01	8 (100.0)	0	0	0.33
	NO	26 (100.0)		4 (40.0)		0		6 (100.0)	
PPD-/QFT-IT+ basal	SI	7 (26.9)	0	0	1	0	1	0	1
	NO	19 (73.1)		10 (100.0)		8 (100.0)		6 (100.0)	
PPD+/QFT-IT- basal ⁴	SI	0	0.03	4 (40.0)	0.02	5 (62.5)	0.001	0	1
	NO	26 (100.0)		6 (60.0)		3 (37.5)		6 (100.0)	
PPD-/QFT-IT+ basal	SI	7 (26.9)	0.03	0	0.35	0	0.59	1 (16.7)	1
	NO	19 (73.1)		10 (100.0)		8 (100.0)		5 (83.3)	
Trabajo Servicios salud en los últimos 24 meses	SI	0	1	0	1	0	1	0	1
	NO	26 (100.0)		10 (100.0)		8 (100.0)		6 (100.0)	
Ingestión alcohol	SI	9 (34.6)	0.57	5 (50.0)	0.51	4 (50.0)	0.71	4 (66.7)	0.20
	NO	17 (65.4)		5 (50.0)		4 (50.0)		2 (33.3)	
Fumar	SI	4 (16.0)	0.77	4 (40.0)	0.11	0	0.35	2 (33.3)	0.34
	NO	21 (84.0)		6 (60.0)		8 (100.0)		4 (66.7)	
Haber vivido en otro estado	SI	9 (34.6)	0.36	1 (10.0)	0.27	2 (25.0)	1	2 (33.3)	0.66
	NO	17 (65.4)		9 (90.0)		6 (75.0)		4 (66.7)	
Haber vivido en EU	SI	9 (34.6)	0.01	4 (40.0)	0.09	1 (12.5)	1	0	0.59
	NO	17 (65.4)		6 (60.0)		7 (87.5)		6 (100.0)	
Material de las paredes de la casa	Block	3 (11.5)	0.38	1 (10.0)	0.74	2 (25.0)	0.70	0	0.05
	Ladrillo	13 (50.0)		6 (60.0)		3 (37.5)		6 (100.0)	
	Otro	10 (38.5)		3 (30.0)		3 (37.5)		0	
Material piso	Tierra	0	0.38	0	0.93	0	0.82	0	0.17
	Cemento	11 (42.3)		5 (50.0)		5 (62.5)		1 (16.7)	
	Otro	15 (57.7)		5 (50.0)		3 (37.5)		5 (83.3)	
No. cuartos vivienda	1-4	25 (96.2)	0.18	10 (100.0)	0.35	8 (100.0)	0.59	4 (66.7)	0.16
	5-8	1 (3.8)		0		0		2 (33.3)	

No. personas duermen vivienda	1-4	14 (53.8)	0.83	5 (50.0)	0.47	2 (25.0)	0.11	2 (33.3)	0.68
	5-8	10 (38.5)		3 (30.0)		6 (75.0)		3 (50.0)	
	9-12	2 (7.7)		2 (20.0)		0		1 (16.7)	
No. ventanas vivienda	0-3	15 (57.7)	0.25	4 (40.0)	0.88	4 (50.0)	0.68	1 (16.7)	0.04
	4-7	8 (30.8)		5 (50.0)		4 (50.0)		3 (50.0)	
	≥ 8	3 (11.5)		1 (10.0)		0		2 (33.3)	

* Se utilizó la prueba de χ^2 de Pearson (para datos nominales)

PUNTO DE CORTE CONVENCIONAL. QFT-IT: conversión de < 0.35 UI/mL a ≥ 0.35 UI/mL; reversión ≥ 0.35 UI/mL a < 0.35 UI/mL. PPD punto de corte ≥ 5 mm: conversión de < 5 mm a ≥ 5 mm; reversión ≥ 5 mm a < 5 mm.

¹ Calculado a partir de un cuestionario aplicado a los contactos después de que el caso índice fue tratado (periodo de no contagio): Muy cerca de 5-7 días a la semana con ≥ 30 horas por semana; cerca 5-7 días a la semana con 21-30 horas por semana; irregular 1-4 días a la semana con 6-20 horas por semana y ocasional 1-4 días a la semana con < 6 horas por semana.

² Recabado de un cuestionario aplicado al caso índice cuando estaba sintomático y sin tratamiento (periodo de contagio).

³ Para PPD con punto de corte ≥ 5 mm.

⁴ Para PPD con punto de corte ≥ 10 mm.

12.18. Anexo 18

Análisis bivariados de conversión y reversión para las pruebas de PPD y QFT-IT con punto de corte *borderline* según las características seleccionadas en los contactos cercanos a casos índices con tuberculosis pulmonar activa. **1era – 3era medición** (n=112).

Características seleccionadas	Categorías	Conversión				Reversión			
		PPD, n=9	p*	QFT-IT, n=7	p*	PPD, n=6	p*	QFT-IT, n=4	p*
Genero	Hombre	2 (22.2)	0.32	3 (42.9)	1	1 (16.7)	0.40	2 (50.0)	0.63
	Mujer	7 (77.8)		4 (57.1)		5 (83.3)		2 (50.0)	
Edad, años	<30	4 (44.4)	0.24	4 (57.1)	0.34	1 (16.7)	0.80	2 (50.0)	0.56
	30-39	3 (33.3)		1 (14.3)		1 (16.7)		1 (25.0)	
	40-49	0		0		2 (33.3)		1 (25.0)	
	≥50	2 (22.2)		2 (28.6)		2 (33.3)		0	
IMC, kg/m ²	<18.5	0	0.94	0	0.79	0	0.32	0	0.61
	18.5-24.99	4 (44.4)		3 (42.9)		1 (16.7)		3 (75.0)	
	25-29.99	4 (44.4)		2 (28.6)		0		1 (25.0)	
	30-34.99	1 (11.1)		2 (28.6)		5 (83.3)		0	
	35-39.99	0		0		0		0	
BCG	SI	9 (100.0)	0.59	5 (71.4)	0.16	5 (83.3)	0.50	3 (75.0)	0.36
	NO	0		2 (28.6)		1 (16.7)		1 (25.0)	
Parentesco del contacto con el caso índice	Consanguíneo 1er	4 (44.4)	0.15	4 (57.1)	0.47	3 (50.0)	0.52	2 (50.0)	0.39
	Consanguíneo 2do	0		0		0		2 (50.0)	
	Consanguíneo 3er	1 (11.1)		0		0		0	
	No consanguíneo	4 (44.4)		3 (42.9)		3 (50.0)		0	
Estado civil contacto	Soltero	0	0.61	0	0.40	0	0.76	3 (75.0)	0.01
	Casado	7 (77.8)		6 (85.7)		5 (83.3)		1 (25.0)	
	Unión libre	1 (11.1)		0		1 (16.7)		0	
	Divorciado/ separado	0		0		0		0	
	Viudo	1 (11.1)		1 (14.3)		0		0	
Escolaridad, años	0	0	0.56	0	0.51	0	0.45	0	0.61
	1-6	3 (33.3)		2 (28.6)		4 (66.7)		1 (25.0)	
	≥ 7	6 (66.7)		5 (71.4)		2 (33.3)		3 (75.0)	
Actividad laboral	Empleado	2 (22.2)	0.19	3 (42.9)	0.74	1 (16.7)	0.28	4 (100.0)	0.25
	Desempleado	0		0		0		0	
	Estudiante	0		0		0		0	
	Ama de casa	7 (77.8)		4 (57.1)		5 (83.3)		0	
	Otro	0		0		0		0	
Dx caso índice	Dx confirmado	8 (88.9)	0.68	7 (100.0)	0.19	4 (66.7)	0.62	4 (100.0)	0.57

	Sin Dx confirmado	1 (11.1)		0		2 (33.3)		0	
Tipo de contacto dic ¹	Irregular/ocasional	4 (44.4)	0.09	1 (14.3)	1	1 (16.7)	1	1 (25.0)	1
	Cercano/Muy cercano	5 (55.6)		6 (85.7)		5 (83.3)		3 (75.0)	
Total de horas de ² exposición	1-500 h	5 (55.6)	0.80	3 (42.9)	0.78	1 (16.7)	0.19	0	0.12
	>500h	1 (11.1)		2 (28.6)		1 (16.7)		1 (25.0)	
	Indeterminado	3 (33.39)		2 (28.6)		4 (66.7)		3 (75.0)	
Dormir mismo cuarto	SI	4 (44.4)	0.71	4 (57.1)	0.23	3 (50.0)	0.41	1 (25.0)	1
	NO	5 (55.6)		3 (42.9)		3 (50.0)		3 (75.0)	
PPD, mm basal	≥ 5	0	0	4 (57.1)	1	6 (100.0)	0.08	4 (100.0)	0.14
	< 5	9 (100.0)		3 (42.9)		0		0	
	≥ 10	0	0.01	3 (42.9)	1	4 (66.7)	0.20	1 (25.0)	0.29
	< 10	9 (100.0)		4 (57.1)		2 (33.3)		3 (75.0)	
QFT-IT, UI/mL basal	≥ 0.35	5 (55.6)	0.48	7 (100.0)	0.04	0	0.08	4 (100.0)	0.02
	< 0.35	4 (44.4)		0		6 (100.0)		0	
PPD+/QFT-IT- basal ³	SI	0	0.11	4 (57.1)	0.05	6 (100.0)	0	0	0.51
	NO	9 (100.0)		3 (42.9)		0		4 (100.0)	
PPD-/QFT-IT+ basal	SI	5 (55.6)	0	0	1	0	1	0	1
	NO	4 (44.4)		7 (100.0)		6 (100.0)		4 (100.0)	
PPD+/QFT-IT- basal ⁴	SI	0	0.59	3 (42.9)	0.04	4 (66.7)	0.00	0	1
	NO	9 (100.0)		4 (57.1)		2 (33.3)		4 (100.0)	
PPD-/QFT-IT+ basal	SI	5 (55.6)	0.003	0	0.59	0	0.69	1 (25.0)	0.46
	NO	4 (44.4)		7 (100.0)		6 (100.0)		3 (75.0)	
Trabajo Servicios salud en los últimos 24 meses	SI	0	0	1	0	1	0	1	0
	NO	9 (100.0)		7 (100.0)		6 (100.0)		4 (100.0)	
Ingestión alcohol	SI	1 (11.1)	0.08	3 (42.9)	1	3 (50.0)	0.67	3 (75.0)	0.29
	NO	8 (88.9)		4 (57.1)		3 (50.0)		1 (25.0)	
Fumar	SI	1 (12.5)	1	3 (42.9)	0.14	0	0.59	1 (25.0)	1
	NO	7 (87.5)		4 (57.1)		6 (100)		3 (75.0)	
Haber vivido en otro estado	SI	3 (33.3)	0.70	1 (14.3)	0.67	1 (16.7)	1	1 (25.0)	1
	NO	6 (66.7)		6 (85.7)		5 (83.3)		3 (75.0)	
Haber vivido en EU	SI	2 (22.2)	0.67	3 (42.9)	0.12	1 (16.7)	1	0	1
	NO	7 (77.8)		4 (57.1)		5 (83.3)		4 (100.0)	
Material de las paredes de la casa	Block	1 (11.1)	0.56	1 (14.3)	0.54	1 (16.7)	0.97	0	0.14
	Ladrillo	4 (44.4)		5 (71.4)		3 (50.0)		4 (100.0)	
	Otro	4 (44.4)		1 (14.3)		2 (33.3)		0	
Material piso	Tierra	0	0.43	0	0.82	0	0.96	0	0.50
	Cemento	3 (33.3)		3 (42.9)		3 (50.0)		1 (25.0)	
	Otro	6 (66.7)		4 (57.1)		3 (50.0)		3 (75.0)	
No. cuartos vivienda	1-4	9 (100.0)	0.59	7 (100.0)	0.59	6 (100.0)	1	3 (75.0)	0.41
	5-8	0		0		0		1 (25.0)	
No. personas duermen	1-4	6 (66.7)	0.47	2 (28.6)	0.19	0	0.01	1 (25.0)	0.46

vivienda	5-8	2 (22.2)		3 (42.9)		6 (100.0)		2 (50.0)
	9-12	1 (11.1)		2 (28.6)		0		1 (25.0)
No. ventanas vivienda	0-3	7 (77.8)	0.14	2 (28.6)	0.55	3 (50.0)	0.75	1 (25.0)
	4-7	2 (22.2)		4 (57.1)		3 (50.0)		1 (25.0)
	≥ 8	0		1 (14.3)		0		2 (50.0)

* Se utilizó la prueba de χ^2 de Pearson (para datos nominales)

PUNTO DE CORTE BORDERLINE

QFT-IT: conversión de <0.35 a >0.70 UI/mL; reversión de ≥ 0.35 a <0.20 UI/mL.

PPD: conversión de <5 a >10 UI/mL; reversión de ≥ 5 a <4 UI/mL.

¹ Calculado a partir de un cuestionario aplicado a los contactos después de que el caso índice fue tratado (periodo de no contagio): Muy cerca de 5-7 días a la semana con ≥ 30 horas por semana; cerca 5-7 días a la semana con 21-30 horas por semana; irregular 1-4 días a la semana con 6-20 horas por semana y ocasional 1-4 días a la semana con <6 horas por semana.

² Recabado de un cuestionario aplicado al caso índice cuando estaba sintomático y sin tratamiento (periodo de contagio).

³ Para PPD con punto de corte ≥ 5 mm.

⁴ Para PPD con punto de corte ≥ 10 mm.

