

Artículo original

Comparación del desempeño de un dispositivo basado en detección vía anticuerpos vs Quantiferon TB gold in tube para diagnóstico de tuberculosis en pacientes con diabetes mellitus

López-Romero W. (1), Camacho-Villegas T. (1), Segura-Cerda C.A. (2), González-Salazar F. (2), Flores-Valdez M.A. (1).

(1) Biotecnología Médica y Farmacéutica del Centro de Investigación y Asistencia en Tecnología y diseño del Estado de Jalisco, A.C. (CIATEJ); (2) Universidad de Monterrey, Departamento de Ciencias Básicas.

Resumen

A causa de la tuberculosis (TB) existen cerca de 1.3 millones de defunciones por año en el mundo, y cerca de 10 millones de nuevos enfermos por año. Uno de los factores de riesgo para el desarrollo de TB pulmonar es la diabetes mellitus (DM) y en México se estima que al menos un 25% de diabéticos padece TB activa. Dado que la comorbilidad TB/DM dificulta el tratamiento de ambos padecimientos, la OMS y la Unión Internacional contra la Tuberculosis y la Enfermedad Pulmonar recomiendan examinar a los pacientes con TB recién diagnosticados para diabetes y considerar la detección de TB en pacientes diabéticos. En reportes previos, se ha visto que los IGRA presentan dificultades para el diagnóstico de TB en poblaciones diabéticas. Basado en esto, en este trabajo se evaluó la sensibilidad de una prueba desarrollada por una empresa Jalisciense para detectar TB en pacientes con DM, y se comparó con el estándar Quantiferon TB gold in tube. Nuestros resultados muestran que DM reduce la sensibilidad de QFT y que la prueba desarrollada por la empresa estatal, presenta valores de sensibilidad y especificidad diagnóstica de TB en rango aceptable de acuerdo a criterios de la OMS en personas sin DM.

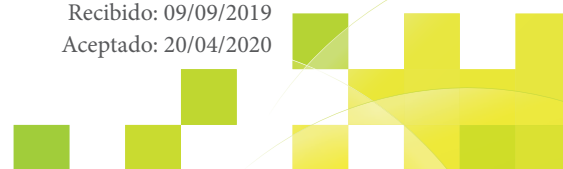
Abstract

Tuberculosis (TB) leads to about 1.3 million deaths per year in the world, along with 10 million new cases per year. One of the risk factors for the development of pulmonary TB is diabetes mellitus (DM), where, in Mexico, an estimated 25% of diabetic patients simultaneously suffer from TB. Since the TB / DM comorbidity makes it difficult to treat both conditions, WHO and the International Union against Tuberculosis and Pulmonary Disease recommend examining patients with newly diagnosed TB for diabetes and considering detecting TB in diabetic patients. In previous reports, IGRAs have been found to have difficulties in diagnosing TB in diabetic populations. Based on this, in this work the sensitivity of a test developed by a Jalisco's company to detect TB in patients with DM was evaluated and compared with the Quantiferon TB gold in tube standard. Our results show that DM reduces the sensitivity of QFT and that the test developed by a Jalisco's company presents sensitivity values and diagnostic specificity of TB in acceptable range according to WHO criteria in people without DM.

Introducción

La infección por *Mycobacterium tuberculosis* continúa siendo un problema de salud global. Según reportes de la OMS en el 2017 la tuberculosis (TB) causó 1.3 millones de muertes y 10.0 millones de casos nuevos (Organización, 2019). Algunos factores de riesgo para el desarrollo de TB pulmonar son infección por VIH, desnutrición,

tabaquismo y diabetes mellitus (DM) (Organización, 2019). La DM es uno de los factores que han captado la mayor atención dado que se pronostica un aumento del 40% en su incidencia para el 2045. En la actualidad uno de cada 11 individuos vive con DM en el mundo (Federación, 2017). México es el quinto país con mayor



incidencia de DM en el mundo, se estima que un 25% de los pacientes con DM padece TB activa (IMSS, 2018). En Jalisco, más de mil personas fueron diagnosticadas con TB en el 2017 y se calcula que el 21.7% de ellas tuvo también diagnóstico de DM (SSJ, 2019). Estos pacientes con DM tienen 2 a 3 veces más riesgo de desarrollar TB y tienen manifestaciones extra pulmonares más severas que los pacientes sin DM. Además, la presencia de DM disminuye el éxito del tratamiento anti-TB e incrementa la recurrencia y reactivación de la misma (Viswanathan y Gawde, 2014; Martínez y Kornfeld, 2014). Debido a estos efectos, un aumento global en la incidencia de DM puede estar asociado con un incremento en la prevalencia de TB, especialmente en países en vías de desarrollo, como México.

Para mejorar el control de la TB, la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Unión Internacional contra la Tuberculosis y la Enfermedad Pulmonar recomiendan examinar a todos los pacientes con TB recién diagnosticados para DM y considerar la detección de TB en todos los pacientes con DM (Organización, 2019). Para mejorar el éxito en la detección de pacientes con TB, la misma OMS ha externado la necesidad del desarrollo de nuevas pruebas de diagnóstico para TB, que sean de uso fácil (no requiera de equipo o personal especializado para su interpretación), que funcionen con una muestra biológica de fácil adquisición (saliva, sangre o esputo), y que tengan una sensibilidad y especificidad mayor al 80 y 66% respectivamente.

Se sabe que los pacientes con DM tienen modificaciones en los mecanismos inmunológicos relacionados con la protección contra la TB (Restrepo, 2016; Kumar Nathella y Babu, 2017). Estos mecanismos podrían comprometer también la eficacia de las pruebas diagnósticas basadas en la medición de la respuesta inmune que se genera ante un estímulo micobacteriano como Quantiferon, que determina la producción de IFN- γ ante un estímulo con un coctel de 3 proteínas de *M. tuberculosis* sobre células sanguíneas.

Como alternativa a la prueba de Quantiferon, se desarrolló una prueba serológica por una empresa Jalisciense, basada en la detección de proteínas por medio de anticuerpos. Este sistema contiene una proteína quimérica acoplada a un dispositivo, la cual posee dos sitios de reconocimiento, el primero compuesto por un anticuerpo con capacidad de reconocimiento a eritrocitos, el segundo, es una zona con tres sitios afines a distintos antígenos, característicos de la infección por *Mycobacterium tuberculosis* que son reconocidos por anticuerpos presentes en los sueros de individuos infectados. La proteína reacciona al contacto

con la muestra de sangre del paciente. En caso de haber reconocimiento la muestra se aglutina, en caso contrario, la aglutinación no ocurre y la muestra fluye. El resultado es evaluado mediante un software especializado desarrollado por la misma empresa, el cual analiza la imagen por medio de inteligencia artificial y es traducida en un resultado positivo o negativo, según sea el caso. En este trabajo, evaluamos la sensibilidad y especificidad de la prueba para detectar pacientes con o sin antecedentes de TB, con y sin DM, y la comparamos contra el resultado obtenido por la prueba de Quantiferon Gold in Tube.

Materiales y Métodos

Selección de participantes y obtención de muestras.

Para este estudio, todos los participantes son mexicanos, mujeres y hombres de clase media, que residen en áreas urbanas y suburbanas de Nuevo León y Tamaulipas, y que asistan a consulta en Centros de Salud de algunas comunidades urbanas y suburbanas, de entre 20 y 60 años. Dentro de la población se solicitó la participación voluntaria y se seleccionaron dos cohortes de participantes, con y sin diagnóstico de DM. Los pacientes fueron separados en dos grupos según el resultado (positivo o negativo) obtenido en la prueba de Quantiferon TB gold in tube. Se obtuvo una muestra de sangre del paciente y se separó el suero o plasma a través de centrifugación. Las muestras fueron congeladas hasta su procesamiento. Como criterios de exclusión se tuvieron los siguientes: pacientes con cáncer o tratamientos esteroideos, pacientes con diabetes Tipo 1 insulino dependiente, sin diagnóstico confirmatorio de diabetes, con niveles de glucosa en ayuno de entre 105 y 125 mg/dL. Pacientes sospechosos de tener tuberculosis sin diagnóstico confirmado. Finalmente, como criterios de eliminación de la muestra seguimos: voluntarios a los que nos le les puede obtener sangre, o se arrepientan de participar en el estudio, o que no proporcionen la información solicitada. Pacientes con datos incompletos o muestra de sangre insuficiente para realizar las dos pruebas. El código asignado a las muestras se describe de la siguiente manera: las muestras con serie de 1008-1020 corresponden a sujetos aparentemente sanos QFT negativo, del 2002-2019 corresponden a sujetos con TB activa (TB activa), de 3003-3004 aparentemente sanos con QFT positivo, con serie de 4001-4024 corresponden a pacientes con QFT positivo y diabetes mellitus por último las codificadas 5001-5083 corresponden a pacientes con QFT negativo y diabetes mellitus. En el análisis se emplearon 80 sueros y 11 plasmas de pacientes con sospecha o no de tuberculosis, y con presencia o no de diabetes mellitus. En el segundo análisis se emplearon 64 sueros de pacientes con sospecha o no de tuberculosis, y con presencia o no de diabetes mellitus.

Análisis de las muestras con Quantiferon TB gold in tube.

Todas las muestras de suero o plasma sospechosas de TB fueron evaluadas con Quantiferon TB gold in tube, por el grupo de Universidad de Monterrey, siguiendo los protocolos establecidos por el fabricante. Se estableció un sistema de doble ciego para los analistas de las muestras.

Evaluación de la prueba basada en anticuerpos.

Para la evaluación de la prueba, se siguieron los pasos descritos en el manual de usuario proporcionado por la empresa desarrolladora de la prueba. Se realizó el lavado de la sangre fresca con PBS 1X y repeticiones de series de centrifugaciones a las condiciones recomendadas. Posteriormente, se colocó un volumen de 1 mL de PBS 1X al paquete celular de sangre lavada, se homogeneizó subiendo y bajando el volumen 5 veces y se colocó el volumen sugerido de 176 µL en tubos de 0.6 µL. Se agregó a cada tubo de 0.6 mL, lo correspondiente a 24 µL de suero de pacientes, por lo tanto, un tubo correspondía al suero/plasma de un paciente. La selección de los sueros o plasmas fue al azar. Se homogeneizó subiendo y bajando el volumen por 5 veces y se colocó un volumen de 30 µL de la combinación de suero o plasma con los eritrocitos obtenidos de la sangre del donador sano en cada uno de los círculos del dispositivo. Se incubó el dispositivo protegiendo de la luz por un periodo de 10 minutos. Finalmente, se adquirió la lectura empleando el programa del equipo celular proporcionado y señalado para este fin, se tomó como resultado definitivo de la prueba la leyenda "positivo o negativo a TB" según fuera el caso.

Análisis estadístico.

Para evaluar la especificidad, sensibilidad, valores predictivos positivo y negativo, así como la razón de verosimilitud de las pruebas para detectar pacientes con y sin TB se realizó un análisis de contingencia, diferenciando grupos de pacientes positivos y negativos de acuerdo a cada prueba, y con diagnóstico positivo y negativo por QFT o la prueba basada en anticuerpos. Los ensayos se realizaron para pacientes con y sin DM. Los parámetros se compararon usando una prueba t de student de dos colas, y se consideraron diferencias significativas cuando $p < 0.05$.

Resultados

En la Tabla 1 se muestran las características de los pacientes (con tuberculosis o diabetes) incluidos en el estudio, el 60% de los sueros corresponden a mujeres y 36% a hombres, con una edad media de 58 años. El 94% de la población eran pacientes que habían sido diagnosticados alrededor de 92 meses y tenían 51 años

como edad media al momento del diagnóstico. Un 86% estaban bajo tratamiento hipoglucemiante (metformina y glibenclámda), de los cuales hay una media de 15 pacientes que padecen complicaciones de DM como cataratas (6), glaucoma (2), enfermedad renal (2), retinopatía (1), pie diabético (2) y neuropatía (2). El 30% de la población presentaba hipertensión arterial. En cuanto a tuberculosis, sólo el 7% de los individuos padecía TB activa.

Tabla 1.
Características clínicas del grupo de estudio correspondientes a pacientes con TB y DM

Sexo		
Masculino	45	(36)
Femenino	75	(60)
No informa	6	(5)
Edad	58 (29-88)	
Diabetes		
Con diabetes	118	(94)
Sin diabetes	2	(2)
No informa	6	(5)
Tiempo de diagnóstico (meses)	92 (0-660)	
Edad del diagnóstico	51 (10-87)	
Tratamiento		
Con tratamiento hipoglucemiante	101	(86)
Sin tratamiento hipoglucemiante	17	(14)
Complicaciones clínicas de DM2		
Con complicaciones	15	(13)
Sin complicaciones	103	(87)
Otras enfermedades		
Con otras enfermedades	35	(30)
Sin otras enfermedades	83	(70)
Tuberculosis		
Con TB	9	(7)
Sin TB	118	(91)
Con tratamiento	3	

Fuente: Elaborado por los autores

En la Tabla 2, se muestra el resultado del análisis con los dispositivos de un total de 69 muestras, de los cuales 68 corresponden a suero y 1 muestra corresponde a plasma. Estos resultados coinciden con la base de datos contra

la cual fueron comparados, es decir, el resultado del dispositivo desarrollado y el resultado reportado en la base de datos, respecto a diagnóstico basado en Quantiferon, es el mismo. Un total de 51 sueros tuvieron resultado negativo y un total de 18 sueros tuvieron resultado

positivo. En la Tabla 3, se muestran los resultados del análisis de 67 muestras, de las cuales 60 corresponden a suero y 7 corresponden a plasma. Los resultados mostrados en la tabla no coinciden con lo reportado por la prueba de Quantiferon TB gold in tube.

Tabla 2.
Análisis con resultados concordantes entre la base de datos de condiciones de pacientes y el resultado de los dispositivos desarrollados por empresa

Numero de análisis	Muestra	Tipo	Género	Edad	Código QR	Resultado dispositivo empresa	Resultado de QuantiFERON	Antecedente de TB pulmonar / Exposición a pacientes	Fecha de análisis
1	1004	S	F	25	024	TB negativo	Negativo	NO/SI	Marzo
2	1005	S	F	25	050	TB negativo	Negativo	NO/SI	Marzo
3	1006	S	F	21	065	TB negativo	Negativo	NO/NO	Marzo
4	1007	S	F	20	020	TB negativo	Negativo	NO/NO	Marzo
5	1010	S	F	20	123	TB negativo	Negativo	NO/NO	Marzo
6	1013	S	F	20	047	TB negativo	Negativo	NO/NO	Marzo
7	1014	S	M	21	068	TB negativo	Negativo	NO/NO	Marzo
8	1016	S	M	20	073	TB negativo	Negativo	NO/NO	Marzo
9	1017	S	F	21	090	TB negativo	Negativo	NO/NO	Marzo
10	1018	S	F	20	086	TB negativo	Negativo	NO/NO	Marzo
11	1019	S	F	20	030	TB negativo	Negativo	NO/NO	Marzo
12	1021	S	M	20	056	TB negativo	Negativo	NO/NO	Marzo
13	1022	S	F	19	055	TB negativo	Negativo	NO/NO	Marzo
14	1023	S	M	20	010	TB negativo	Negativo	NO/NO	Marzo
15	1024	P	F	21	076	TB negativo	Negativo	NO/NO	Marzo
16	1024	S	M	24	026	TB negativo	Negativo	NO/SI	Marzo
17	2002	S	M	27	018	TB positivo	Positivo	TB activa	Marzo
18	2003	S	M	55	098	TB positivo/ HIV-1 positivo	Positivo	TB activa	Marzo
19	2006	S	M	33	092	TB positivo	Positivo	TB activa	Marzo
20	2008	S	M	36	015	TB positivo	Positivo	TB activa	Marzo
21	2009	S	F	45	072	TB positivo	Positivo	TB activa	Marzo
22	2014	S	M	45	088	TB positivo	Positivo	TB activa	Marzo
23	2015	S	M	50	014	TB positivo	Positivo	TB activa	Marzo
24	2018	S	--	--	163	TB positivo	Positivo	TB activa	Abril
25	3001	S	F	21	071	TB positivo	Positivo	NO/SI	Marzo
26	3002	S	F	20	085	TB positivo	Positivo	SI/NO	Marzo
27	4001	S	F	24	029	TB positivo/ HIV-1 Positivo	Positivo	NO/SI	Marzo

Numero de análisis	Muestra	Tipo	Género	Edad	Código QR	Resultado dispositivo empresa	Resultado de QuantiFERON	Antecedente de TB pulmonar / Exposición a pacientes	Fecha de análisis
28	4006	S	F	61	126	TB negativo	Negativo	NO/NO	Marzo
29	4007		--	--	94	TB positivo	Positivo	--	Abril
30	4011	S	--	--	159	TB positivo	Positivo	--	Abril
31	4019	S	--	--	103	TB positivo	Positivo	--	Abril
32	4020	S	--	--	162	TB positivo	Positivo	--	Abril
33	5001	S	--	--	084	TB positivo	Positivo	NO/SI	Marzo
34	5002	S	--	--	097	TB positivo	Positivo	NO/SI	Marzo
35	5003	S	--	--	101	TB negativo	Negativo	NO/NO	Marzo
36	5004	S	--	--	093	TB negativo	Negativo	NO/NO	Marzo
37	5012	S	--	--	118	TB negativo	Negativo	NO/SI	Marzo
38	5013	S	M	45	120	TB negativo	Negativo	NO/SI	Marzo
39	5014	S	F	62	054	TB negativo	Negativo	NO/SI	Marzo
40	5021	S	M	60	124	TB negativo	Negativo	NO/NO	Marzo
41	5022	S	M	67	012	TB positivo	Positivo	SI/NO	Marzo

Fuente: Elaborado por los autores

Tabla 3.
**Resultados discordantes entre la prueba de Quantiferon
y el resultado de los dispositivos desarrollados por empresa**

Numero de análisis	Muestra	Tipo	Género	Edad	Código QR	Resultado dispositivo empresa	Resultado de QuantiFERON	Antecedente de TB pulmonar / Exposición a pacientes	Fecha de análisis
1	1003	S	M	20	049	TB positivo	Negativo	NO/NO	Marzo
2	1008	S	F	21	019	TB positivo	Negativo	NO/NO	Marzo
3	1009	S	F	21	006	TB positivo	Negativo	NO/SI	Marzo
4	1011	P	F	20	045	TB positivo	Negativo	NO/NO	Marzo
5	1011	S	F	20	099	TB positivo	Negativo	NO/NO	Marzo
6	1012	S	F	20	025	TB positivo	Negativo	NO/NO	Marzo
7	1015	P	F	21	005	TB Positivo	Negativo	NO/NO	Marzo
8	1019	P	F	21	028	TB positivo	Negativo	NO/NO	Marzo
9	1020	S	M	20	013	TB positivo	Negativo	NO/NO	Marzo
10	2005	S	F	45	125	TB negativo	Positivo	TB activa	Marzo
11	2007	S	F	29	008	TB negativo	Positivo	TB activa	Marzo

Numero de análisis	Muestra	Tipo	Género	Edad	Código QR	Resultado dispositivo empresa	Resultado de QuantiFERON	Antecedente de TB pulmonar / Exposición a pacientes	Fecha de análisis
12	2013	S	M	37	107	TB negativo	Positivo	TB activa	Marzo
13	2016	S	-	-	091	TB negativo	Positivo	TB activa	Marzo
14	2019	S	--	--	154	TB negativo	Positivo	TB activa	Abril
15	3003	S	M	23	061	TB negativo	Positivo	NO/SI	Marzo
16	3004	S	F	24	100	TB negativo	Positivo	NO/SI	Marzo
17	4002	S	M	21	114	TB positivo	Negativo	NO/NO	Marzo
18	4003	S	F	25	063	TB negativo	Positivo	NO/SI	Marzo
19	4005	S	F	21	078	TB negativo	Positivo	NO/NO	Marzo
20	4005	P	F	25	039	TB positivo	Negativo	NO/NO	Marzo
21	4007	P	F	21	037	TB positivo	Negativo	NO/NO	Marzo
22	4008	S	--	--	157	TB negativo	Positivo	--	Abril
23	4010	S	--	--	158	TB negativo	Positivo	--	Abril
24	4012	S	--	--	160	TB negativo	Positivo	--	Abril
25	4014	S	--	--	74	TB negativo	Positivo	--	Abril
26	4015	S	--	--	58	TB negativo	Positivo	--	Abril
27	4016	S	--	--	155	TB negativo	Positivo	--	Abril
28	4017	S	--	--	156	TB negativo	Positivo	--	Abril
29	4021	S	--	--	161	TB negativo	Positivo	--	Abril
30	4022	S	--	--	34	TB negativo	Positivo	--	Abril
31	4023	S	--	--	57	TB negativo	Positivo	--	Abril
32	4024	S	--	--	128	TB negativo	Positivo	--	Abril
33	5005	S	-	-	104	TB positivo/ HIV-1 positivo	Negativo	NO/NO	Marzo
34	5006	S	-	-	080	TB positivo	Negativo	NO/NO	Marzo
35	5007	S	-	-	115	TB positivo	Negativo	NO/NO	Marzo
36	5009	S	-	-	105	TB positivo	Negativo	--	Marzo
37	5010	S	-	-	002	TB Negativo	Positivo	NO/SI	Marzo
38	5012	P	M	24	036	TB positivo	Negativo	NO/SI	Marzo
39	5015	P	F	25	069	TB positivo	Negativo	NO/SI	Marzo
40	5016	S	F	65	087	TB negativo	Positivo	NO/SI	Marzo

Numero de análisis	Muestra	Tipo	Género	Edad	Código QR	Resultado dispositivo empresa	Resultado de QuantiFERON	Antecedente de TB pulmonar / Exposición a pacientes	Fecha de análisis
41	5017	S	F	45	007	TB positivo	Negativo	SI/NO	Marzo
42	5018	S	M	50	095	TB positivo	Negativo	NO/NO	Marzo
43	5020	S	F	57	044	TB negativo	Positivo	SI/NO	Marzo
44	5023	S	M	54	108	TB positivo	Negativo	NO/NO	Marzo
45	5026	S	F	63	075	TB positivo	Negativo	SI/NO	Marzo
46	5033	S	M	61	051	TB positivo	Negativo	NO/NO	Marzo
47	5035	S	F	68	011	TB negativo	Positivo	SI/NO	Marzo
48	5038	S	--	--	130	TB positivo	Negativo	--	Abril
49	5039	S	--	--	131	TB positivo	Negativo	--	Abril
50	5040	S	--	--	166	TB positivo	Negativo	--	Abril
51	5041	S	--	--	167	TB positivo	Negativo	--	Abril
52	5043	S	--	--	164	TB positivo	Negativo	--	Abril
53	5048	S	--	--	138	TB positivo	Negativo	--	Abril
54	5049	S	--	--	132	TB positivo	Negativo	--	Abril
55	5050	S	--	--	179	TB positivo	Negativo	--	Abril
56	5051	S	--	--	180	TB positivo	Negativo	--	Abril
57	5054	S	--	--	143	TB positivo	Negativo	--	Abril
58	5053	S	--	--	172	TB positivo	Negativo	--	Abril
59	5056	S	--	--	141	TB positivo	Negativo	--	Abril
60	5057	S	--	--	146	TB positivo	Negativo	--	Abril
61	5059	S	--	--	182	TB positivo	Negativo	--	Abril
62	5062	S	--	--	133	TB positivo	Negativo	--	Abril
63	5063	S	--	--	136	TB positivo	Negativo	--	Abril
64	5071	S	--	--	175	TB positivo	Negativo	--	Abril
65	5073	S	--	--	178	TB positivo	Negativo	--	Abril
66	5079	S	--	--	174	TB positivo	Negativo	--	Abril
67	5080	S	--	--	176	TB positivo	Negativo	--	Abril

Fuente: Elaborado por los autores

Tabla 4.
Comparación de pruebas para detección de TB

Parámetro	Empresa Jalisciense		Quantiferon TB gold in tube		
	m	C.I. 95%	m	C.I. 95%	p
Sensibilidad	61.5%	35.1%-88%	100.0%	100%-100%	<0.0001
Especificidad	60.0%	51%-69%	74.8%	66.8%-82.7%	<0.0001
VPP	14.8%	5.3%-24.3%	31.0%	17%-44.9%	<0.0001
VPN	93.2%	87.5%-99%	100.0%	100%-100%	<0.0001
LR+	1.54	0-2.544	3.97	2.717-5.214	<0.0001
LR-	0.64	0.183-1.099	0.00	0-0	<0.0001

*Sólo considerados códigos 2002-2019 con TB, el resto fue considerado sin TB.

Fuente: Elaborado por los autores

En la Tabla 4, se presenta el análisis de resultados del desempeño de ambas pruebas para el diagnóstico de TB. La prueba basada en anticuerpos es menos sensible que QFT, ambas pruebas presentan valores especificidad similares. Cuando la prueba es positiva en pacientes con TB, la probabilidad de que sea QFT+ es 0.5 veces menor respecto a la reportada por QFT (VPP), y cuando es negativa en TB, es igual de probable que sea QFT+ que si fuera negativo. Por otro lado, es 50% menos probable que un paciente con QFT+ tenga un resultado positivo en la prueba que un paciente QFT-. Por lo tanto, la prueba basada en anticuerpos discrimina en menor magnitud que Quantiferon TB gold in tube.

La prueba basada en anticuerpos es menos sensible y específica que QFT para detectar TB en pacientes sin DM. En pacientes diabéticos, la prueba basada en anticuerpos es más sensible que en pacientes no diabéticos (Tabla 5) es decir, habrá un mayor número de pacientes diabéticos QFT+ que tendrán un diagnóstico TB+ en la prueba basada en anticuerpos que en pacientes no diabéticos. En cuanto a especificidad, la prueba basada en anticuerpos es más específica en pacientes DM con respecto al grupo no diabético. En conclusión, la prueba basada en anticuerpos funciona mejor para detectar QFT+ en pacientes diabéticos que en no diabéticos.

Tabla 5.
Análisis de resultados de la evaluación entre prueba de empresa Jalisciense vs resultados de Quantiferon TB gold in tube

Parámetro	Diabéticos (n=38)		No diabéticos (n=90)		
	m	C.I. 95%	m	C.I. 95%	p
Sensibilidad	58.8%	35.4%-82.2%	32.0%	13.7%-50.3%	0.0002
Especificidad	71.4%	52.1%-90.8%	53.8%	41.7%-66%	<0.0001

*Analizados datos procedentes de sueros en Tabla 1 y 2, tomando como 100% la sensibilidad y especificidad de QFT.

Fuente: Elaborado por los autores

Discusión

Considerando los resultados obtenidos y el total de muestras que contaban con información de las condiciones del paciente, se obtuvieron 69 muestras en las cuales el resultado es consistente entre el dispositivo y

la base de datos y un total de 67 muestras en las cuales el resultado no es consistente. Es necesario considerar que los resultados obtenidos en la primera fecha de análisis se realizaron con sueros de personas con y sin TB. En

lo correspondiente a la segunda fecha de análisis, las muestras correspondían a sueros de pacientes diabéticos, los resultados obtenidos muestran inconsistencias entre el desempeño de la prueba basada en anticuerpos, y la basada en liberación de citocinas (Quantiferon).

Se observó gran discordancia entre el dispositivo desarrollado por la empresa y el Quantiferon TB gold in tube en las muestras de sueros correspondientes a pacientes diabéticos. En estudios (Faurholt-Jepsen et al., 2014) donde han evaluado la liberación de IFN- γ en pacientes de Tanzania con TB, han encontrado bajos niveles de dicha citocina en individuos con DM, lo que pone en cuestionamiento el desempeño y validez de métodos IGRA para un diagnóstico certero en la comorbilidad TB/DM. A pesar del constante esfuerzo de diferentes grupos de trabajo por el desarrollo de nuevos dispositivos de diagnóstico para TB, (Tulshidas & Ashwini, 2018), aún se desconoce si son capaces de discernir entre infección por TB o no en pacientes diabéticos, a pesar de que aproximadamente un 15% de la población con TB activa en el mundo corresponde a personas con DM (Barrón et al., 2018), lo anterior es, debido a la falta de estudios en donde empleen grupos con la comorbilidad TB/DM en este sentido, este reporte abona un poco al respecto.

Para la evaluación de validez del desempeño de la prueba se hicieron ensayos estadísticos para conocer la sensibilidad (proporción de verdaderos positivos como la probabilidad de que la prueba dé positivo condicionada a que el individuo esté enfermo); especificidad o proporción de verdaderos negativos como la probabilidad de que la prueba dé negativo condicionada a que el individuo no esté enfermo, así como los índices de error complementarios VPP y VPN (valor predictivo positivo y negativo respectivamente), también se analizó la razón de inverosimilitud likelihood ratio (LR) que corresponde a la razón entre la posibilidad de observar un resultado en los pacientes con la enfermedad en cuestión versus la posibilidad de ese resultado en pacientes sin la patología.

En cuanto al poder de discriminación entre TB y no TB (Tabla 4), se encontró que ambas pruebas se comportan de manera muy similar. De manera general este tipo de métodos (IGRAs) suelen operar con una sensibilidad del 69-83% en individuos no infectados con VIH, según reportes de Bastian & Coulter (2017), de acuerdo a los resultados obtenidos, la prueba desarrollada por la empresa opera dentro del intervalo de sensibilidad deseable. En un comparativo del desempeño de diferentes pruebas comerciales serológicas (Mycog, TB Complex, IBL y Anda-TB) para diagnóstico

de TB en una población China efectuado por Wang y colaboradores (2018), ellos presentan valores de sensibilidad y especificidad para cada prueba: Myco G 50% y 93.9%, TB Complex 51.9% y 92.9%, IBL 76% y 56.1%, Anda-TB 77.9% y 78.6%; los valores reportados en la Tabla 5 para el dispositivo de la empresa se acercan bastante a dichos valores que corresponden a pruebas actualmente comercializadas.

La prueba desarrollada por la empresa Jalisciense opera de manera satisfactoria en un grupo con o sin DM (Tabla 4) ya que no se encontraron diferencias significativas en la comparación de características de desempeño obtenidas. En este sentido, este reporte abona al estudio de la comorbilidad TB/DM en población mexicana y comportamiento de pruebas para el diagnóstico de TB; a pesar de que ya se cuentan con reportes de la identificación de biomarcadores específicos para diagnóstico de TB en mexicanos (López-Ramos et al., 2018). La prueba basada en anticuerpos evaluada en este reporte, está diseñada para detectar TB mediante la identificación de anticuerpos que se encuentran en el suero del paciente al entrar en contacto con la micobacteria, a pesar de poder ser una manera indirecta de diagnóstico, emplea biomarcadores (proteína quimérica) específicos de la infección, funciona de manera deseable para el diagnóstico de TB, además no requiere de personal o equipo altamente capacitado para su operación, por lo que hace versátil su empleo. Las características operativas de la prueba previamente mencionadas, se incluyen en reportes de la OMS, donde exhortan a comunidades científicas para el desarrollo de nuevas pruebas de diagnóstico que operen con sensibilidad y especificidad < 80%, requiera de una muestra biológica fácil de obtener (suero en este caso) y pueda llegar a países en desarrollo donde la TB es endémica.

Conclusión

Se evaluó el desempeño de una prueba desarrollada por una empresa Jalisciense para el diagnóstico de TB con respecto a Quantiferon TB gold in tube. Después del análisis de 144 sueros y 11 plasmas se encontró que ambas pruebas operan a un nivel similar de sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de TB en personas sin diabetes y aceptables para diagnóstico en campo según criterios de la OMS para sensibilidad y especificidad, no así en personas con diabetes, ya que la sensibilidad fue menor al 80% recomendado.

Contribuciones de autor

W.L.R. y T.C.V. contribuyeron de manera equitativa en la elaboración del manuscrito y comparten primera autoría.



Contacto:**Dr. Mario Alberto Flores Valdez**

Investigador Titular C

Biotecnología Médica y Farmacéutica

Centro de Investigación y Asistencia en Tecnología y diseño del Estado de Jalisco, A.C.

floresv@ciatej.mx

floresvz91@gmail.com

(+52)33-3345 5200 ext. 1301

Referencias bibliográficas

- Barron, M. M., Shaw, K. M., Bullard, K. M., Ali, M. K., & Magee, M. J. (2018). Diabetes is associated with increased prevalence of latent tuberculosis infection: Findings from the National Health and Nutrition Examination Survey, 2011–2012. *Diabetes research and clinical practice*, 139, 366-379.
- Bastian, I., & Coulter, C. (2017). Position statement on interferon- γ release assays for the detection of latent tuberculosis infection.
- Faurholt Jepsen, Daniel & Aabye, Martine & Jensen, Andreas & Range, Nyagosya & Praygod, George & Jeremiah, Kidola & Chagalucha, John & Faurholt Jepsen, Maria & Jensen, Lotte & Jensen, Signe & Krarup, Henrik & Ravn, Pernille & Friis, Henrik & Andersen, Ase. (2014). Diabetes is associated with lower tuberculosis antigen-specific interferon gamma release in Tanzanian tuberculosis patients and non-tuberculosis controls. *Scandinavian journal of infectious diseases*. 46. 10.3109/00365548.2014.885657.
- Jimenez Corona, M. E., Cruz Hervert, L. P., Garcia Garcia, L., Ferreyra Reyes, L., Delgado Sanchez, G., Bobadilla Del Valle, M., . . . Ponce de Leon, A. (2013). Association of diabetes and tuberculosis: impact on treatment and post-treatment outcomes. *Thorax*, 68(3), 214-220. doi:10.1136/thoraxjnl-2012-201756
- Kumar Nathella, P., and Babu, S. (2017). Influence of diabetes mellitus on immunity to human tuberculosis. *Immunology* 152, 13-24.
- López Ramos, J. E., Macías Segura, N., Cuevas Cordoba, B., Araujo Garcia, Z., Bastián, Y., Castañeda Delgado, J. E., ... & Enciso Moreno, J. A. (2018). Improvement in the diagnosis of tuberculosis combining *Mycobacterium tuberculosis* immunodominant peptides and serum host biomarkers. *Archives of medical research*, 49(3), 147-153.
- Martinez, N., and Kornfeld, H. (2014). Diabetes and immunity to tuberculosis. *Eur J Immunol* 44, 617-626.
- Organización. M. S.(2019). "Global tuberculosis report", (ed.) Onu.)
- Penuelas Urquides, K., Martinez-Rodriguez, H. G., Enciso Moreno, J. A., Molina Salinas, G. M., Silva Ramirez, B., Padilla Rivas, G. R., . . . Said Fernandez, S. (2014). Correlations between major risk factors and closely related *Mycobacterium tuberculosis* isolates grouped by three current genotyping procedures: a population-based study in northeast Mexico. *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz*, 109(6), 814-819.
- Restrepo, B.I. (2016). Diabetes and Tuberculosis. *Microbiol Spectr* 4.
- Secretaría S.J. (2018). "Boletín semanal de epidemiología", consultado en https://ssj.jalisco.gob.mx/sites/ssj.jalisco.gob.mx/files/bole_51_-_2018.pdf
- Tulshidas S. Patil & Ashwini S. Deshpande (2018) Innovative strategies in the diagnosis and treatment of tuberculosis: a patent review (2014–2017), *Expert Opinion on Therapeutic Patents*, 28:8, 615-623, DOI: 10.1080/13543776.2018.1508454
- Viswanathan, A.A., and Gawde, N.C. (2014). Effect of type II diabetes mellitus on treatment outcomes of tuberculosis. *Lung India* 31, 244-248.
- Workneh, M. H., Bjune, G. A., & Yimer, S. A. (2017). Prevalence and associated factors of tuberculosis and diabetes mellitus comorbidity: A systematic review. *PLoS One*, 12(4), e0175925. doi:10.1371/journal.pone.0175925