

TUBERCULOSIS LATENTE OCUPACIONAL EN VENEZUELA: ENSAYO DE INTERFERÓN GAMMA CON BODITECH ICHROMA

Sharim Marrero ¹, Vita Calzolaio ², Harold Guevara ³

RESUMEN: Enmarcado en el lema 2023 “Sí, podemos poner fin a la tuberculosis”, se propone la identificación de la Infección por Tuberculosis Latente (ITL) en trabajadores de la salud. **Objetivo:** Evaluar el uso del ensayo de liberación de interferón gamma (IFN- γ) por ichroma™ para la detección de ITL en el personal de la salud con exposición ocupacional en Venezuela. **Materiales y Métodos:** Investigación descriptiva, correlacional, de campo y transversal. Se evaluaron 126 adultos de ambos sexos, aparentemente sanos, conformando dos grupos, el Grupo Expuesto (GE) con 75 trabajadores de la salud y el Grupo No Expuesto (GNE) con 51 trabajadores administrativos y obreros, de los estados Carabobo y Aragua durante 2022-2023. A cada participante se le realizó el ensayo de liberación de IFN- γ por ichroma™ para la detección de la infección por tuberculosis. **Resultados:** 13 participantes del estudio resultaron positivos a ITL, 10 del GE, conformados por 2 médicos, 6 enfermeras, 1 analista y 1 auxiliar de laboratorio, y 3 del GNE. Se evidenció diferencia estadísticamente significativa entre 78,7 % del GE con resultados negativos y 90,2 % del GNE. De los positivos del GE que refirieron síntomas como tos y fiebre recientes, llevaban a cabo actividades como esputo inducido y baciloscopias, con más de 20 años de antigüedad laboral. **Conclusiones:** ITL resultó altamente prevalente en el personal de la salud siendo la técnica de ichroma™ una opción válida para los profesionales de la salud y contribuir así en los protocolos de diagnóstico estándar.

PALABRAS CLAVE: Tuberculosis Latente; Personal de Salud; Síntomas; Interferón gamma.

ABSTRACT: Framed by the 2023 motto “Yes, we can put an end to tuberculosis”, the identification of Latent Tuberculosis Infection (LTI) in health workers is proposed. **Objective:** To evaluate the use of the gamma interferon (IFN- γ) release assay by ichroma™ for the detection of LTI in health personnel with occupational exposure in Venezuela. **Materials and Methods:** Descriptive, correlational, field and transversal research. 126 adults of both sexes, apparently healthy, were evaluated, forming two groups, the Exposed Group (EG) with 75 health workers and the Non-Exposed Group (NEG) with 51 administrative workers and blue collar workers, from the states of Carabobo and Aragua during 2022 -2023. Each participant underwent the IFN- γ release assay by ichroma™ to detect tuberculosis infection. **Results:** 13 study participants tested positive for ITL, 10 from the EG, made up of 2 doctors, 6 nurses, 1 analyst and 1 laboratory assistant, and 3 from the NEG. A statistically significant difference was evident between 78.7% of the EG with negative

results and 90.2% of the NEG. Of the EG positives who reported symptoms such as recent cough and fever, they carried out activities such as induced sputum and smear smears, with more than 20 years of work experience. Conclusions: ITL was highly prevalent in health personnel, with the *ichroma*TM technique being a valid option for health professionals and thus contributing to standard diagnostic protocols.

KEY WORDS: Latent Tuberculosis; Health personnel; Symptoms; Interferon gamma.

INTRODUCCION

Una vez que el bacilo de Koch o también llamado bacilo de la tuberculosis (TB) llega a los espacios alveolares, éste es captado por los macrófagos que liberan citoquinas y quimioquinas¹, a su vez, los antígenos del bacilo de la TB son presentados a los complejos de histocompatibilidad (MHC clase II) de los linfocitos CD4 y CD8 por los macrófagos y

las células dendríticas en los ganglios, siendo allí donde los linfocitos reciben estimulación para diferenciarse en productores de interferón gamma, *T helper*, Th1 o TC1 citotóxico¹. Es en este momento cuando se hace evidente la respuesta inmunológica en la prueba de la tuberculina (técnica de Mantoux o PPD) y otros métodos inmunológicos de cuantificación para dicha respuesta basada en la producción de interferón gamma, llamadas por sus siglas IGRAs (interferon gamma release assay)², autorizadas ambas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Organización Panamericana de la Salud (OPS)^{3,4}.

Un total de 1,5 millones de personas murieron de TB en 2020 en todo el planeta, siendo la decimotercera causa de muerte y la enfermedad infecciosa más mortífera por detrás de la COVID-19⁵. Se estima que, en el mismo año, enfermaron de TB 9,9 millones de personas en todo el mundo: 5,5 millones de hombres, 3,3

¹ Licenciado en Bioanálisis. Magister en Toxicología Analítica. Doctor en Ciencias de la Salud. Unidad de Toxicología Molecular. Departamento de Ciencias Básicas. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Carabobo. Laboratorio de Referencia Marrero Blanco, Venezuela. ORCID: 0000-0003-3107-0573

² Licenciado en Bioanálisis. Magister en Investigación Educativa. Departamento Ciencias Morfológicas Microscópicas. Adscrita al Laboratorio de Investigación y Postgrado de la Escuela de Bioanálisis de la Universidad de Carabobo (LIPEB). ORCID: 0009-0007-0277-5108

³ Médico Cirujano. Doctor en Ciencias Médicas. Universidad de Carabobo, Facultad de Ciencias de la Salud, Valencia, Venezuela. Departamento de Salud Pública. Adscrito al Instituto de Investigaciones Médicas y Biotecnológicas de la Universidad de Carabobo (IIMBUC). ORCID: 0009-0002-1982-5830

millones de mujeres y 1,1 millones de niños. Ocho de los treinta países con carga elevada de TB acaparan dos tercios del total, encabeza esta lista la India, seguida de China, Indonesia, Filipinas, Pakistán, Nigeria, Bangladesh y Sudáfrica. Para el 2022 a nivel mundial y según datos de la OPS, cada día más de 4.000 personas pierden la vida a causa de la TB y cerca de 30.000 contraen esta enfermedad prevenible y curable⁶, y para el mismo año en las Américas, se reporta que cada día mueren más de 70 personas y cerca de 800 enferman por esta patología⁶.

En Venezuela según datos oficiales del 2015, se notificaron 6.796 casos nuevos de TB, 733 más que en 2014, posterior al 2015, no se encontraron reportes estadísticos oficiales en el país, es por ello que la Revista Venezolana de Salud Pública, en su editorial del año 2018 indicó que se registraron 10.952 casos de TB en Venezuela según estadísticas tomadas de la OMS en el 2016, y la Organización de las Naciones Unidas (ONU) reportó una tasa de incidencia de 32 por cada 100.000 habitantes. Para el 2020, Venezuela registró en el foro organizado por la cátedra de Salud Pública de la Escuela Vargas de la Universidad Central de Venezuela, 8.639 casos de TB, sin embargo, la OPS para ese mismo año

reporta incidencia de 26,5 casos por 100.000 habitantes⁷.

Es oportuno resaltar la existencia de un grupo de la población que es reservorio de *Mycobacterium tuberculosis* (MT) y por ende son afectados con la Infección por Tuberculosis Latente (ITL), según estadísticas representa el 25% de la población mundial, entre ellos, los profesionales de la salud o personal que asiste a los enfermos de TB. Las personas con ITL tienen un riesgo de reactivación de la TB a lo largo de la vida del 5 al 10 %, razón por la cual, la asamblea de la OMS adoptó en el año 2014 la estrategia *Global End TB* a fin de intensificar los esfuerzos para la eliminación de la TB en el mundo².

Esta investigación se enmarca en el lema del Día Mundial de la Tuberculosis para el 2022: "Invirtamos en poner fin a la TB, salvemos vidas" y para el 2023 "Sí, podemos poner fin a la tuberculosis", los cuales proponen la identificación de ITL en trabajadores de la salud. Por lo tanto, en el presente estudio se planteó la evaluación del uso del ensayo de liberación de interferón gamma (IFN- γ) por ichroma™ para la detección de ITL en el personal de la salud que laboran en centros asistenciales del estado Aragua y Carabobo en Venezuela y personal no expuesto ocupacionalmente, durante el período 2022-2023.

MÉTODOS

Se trata de una investigación descriptiva, correlacional, de campo y de corte transversal quedando la muestra constituida por 126 trabajadores conformados en dos grupos: el grupo expuesto (GE) estuvo conformado por 75 trabajadores sanitarios de ambos sexos, mayores a 21 años, dedicados al servicio de atención al paciente con TB, de centros asistenciales de los estados Carabobo y Aragua en Venezuela, y el grupo no expuesto (GNE) formado por 51 personas, mayores a 21 años, dedicados a la actividad administrativa de un centro de distribución de alimentos del estado Aragua.

Criterios de Inclusión

Ambos grupos, GE y GNE debían cumplir con los siguientes criterios para poder participar en el estudio: una antigüedad en su puesto de trabajo mayor a 6 meses, sin antecedentes de patologías, con aparente buena salud, sin hábitos psicosociales (fumar, ingesta de alcohol).

Criterios de Exclusión

Se excluyeron aquellos trabajadores que presentaron: Antecedentes de tuberculosis pulmonar o extrapulmonar; infección por VIH; antecedentes de cáncer, enfermedades del tejido

conectivo, hepatopatías o nefropatías y quienes recibieran tratamiento crónico con inmunosupresores, fumadores y consumo de alcohol, ya que de acuerdo con estudios efectuados, se ha evidenciado el efecto negativo del tabaquismo en asociación con una producción reducida de IFN- γ , lo que sugiere una alteración en el desempeño de pruebas inmunodiagnósticas como el IGRA⁸.

Procedimientos de recolección

Para la recolección de los datos personales y laborales de la muestra, se aplicó como técnica de recolección la encuesta y como instrumento, un cuestionario semiestructurado revisado y validado por medio del juicio de expertos pertenecientes a la Unidad de Toxicología Molecular de la Universidad de Carabobo, siguiendo los criterios definidos por Landis y Koch⁹. Con el cuestionario se recolectaron los datos sociodemográficos como edad, sexo, antigüedad laboral, tipo de trabajo desempeñado y síntomas relacionados con la exposición ocupacional a ITL tanto en el GE como en el GNE.

A cada participante, se le recolectó 3 mL de sangre por venopunción en el antebrazo del paciente siguiendo el protocolo de ichroma™ IGRA-TB, y las lecturas se llevaron a cabo en el equipo

iCHROMA II siguiendo las pautas de la casa comercial Boditech, en las instalaciones de un laboratorio privado, el cual cuenta con acreditación por ISO 15189:2012 y certificación 9001:2015.

La prueba tiene una ventaja adicional al incluir un control nulo o negativo y un control de mitógeno del tipo fitohemaglutina, que permite la identificación de individuos que dan negativo por tener una respuesta celular no adecuada¹⁰, adicionalmente para la gestión de la calidad, Boditech ha creado un kit control de primera opinión del ensayo de IFN- γ (interferón gamma, IGRA-TB).

Es relevante destacar que los antígenos que se utilizan para la estimulación de las células T, en los tubos para IGRA de ichroma™, son ESAT-6 y CFP-10, siendo iguales a los empleados por Andersen *et al.*¹⁰, adicionalmente el punto de corte establecido fue de 0,35 IU/ml siguiendo la trazabilidad metrológica con Quantiferon TB Gold, aprobada por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) en Estados Unidos y organismos equivalentes en países europeos, igualmente el IFN- γ humano usado en esta técnica tiene trazabilidad con la OMS y el Instituto Nacional para el Control y los Estándares Biológicos (NIBSC)^{11,12}.

Análisis Estadístico

Los datos se organizaron y fueron procesados con el programa estadístico Paleontological Statistics Versión 3.04¹³. Se aplicó la prueba de Shapiro-Wilk con la cual se corroboró que la edad y la antigüedad no se ajustan a la distribución normal, por lo cual se describen con la mediana (Md) y el rango intercuartil (RIC). Se hicieron comparaciones de medianas entre los grupos con la prueba no paramétrica de Mann-Whitney (MW) y comparaciones de proporciones con la prueba Z. Se buscó la relación entre los resultados del IGRA dicotomizados (Positivo o Negativo/Indeterminado) con las variables cuantitativas edad y antigüedad, a través del coeficiente de correlación por rangos de Spearman (ρ) y el coeficiente de determinación (R^2). Para todas las pruebas se asumió un nivel de significancia de $P < 0,050$.

Aspectos Éticos

Una vez que se informó de manera verbal al trabajador de la salud (GE) y al trabajador del área administrativa (GNE), sobre los objetivos de la investigación y éste aceptó participar en el estudio, se les otorgó un consentimiento informado por escrito, el cual fue llenado y firmado por el participante, siguiendo los principios de la Declaración de Helsinki¹⁴. Todos los participantes dieron su consentimiento

informado antes de aplicar el cuestionario y recoger la muestra de sangre. La información recogida permaneció en total confidencialidad y su uso fue exclusivo para este estudio, no se puso en riesgo, bajo ninguna circunstancia, la integridad o la información de los participantes.

RESULTADOS

Se evaluaron 126 individuos adultos de ambos sexos, aparentemente sanos; el GE estuvo conformado por 75 trabajadores (89,3 % del sexo femenino y 10,7 % del sexo masculino); y el GNE por 51 trabajadores (80,4 % del sexo femenino y 19,6 % del sexo masculino), se observa la existencia de un franco predominio del sexo femenino en ambos grupos. En cuanto a la distribución por grupo etario, no se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas (Tabla 1), encontrando una Md de 47 ± 16 años para el GE y 44 ± 32 para GNE.

En la Tabla 2, es relevante el dato, que tanto para el GE como para el GNE el mayor porcentaje de trabajadores tienen una antigüedad en el puesto de trabajo entre 1 a 19 años, mientras que en la Tabla 3 puede apreciarse el tipo de trabajo profesional que desempeñan los integrantes de los grupos en estudio, con predominio en el GE de enfermeras (41,3%) y médicos (24 %).

Se pudo evidenciar con el cuestionario, que el total de la muestra estudiada (100 %) refirió hacer uso correcto de los equipos de protección personal (EPP) adecuados e indicados según las buenas prácticas por la OMS y laborar en espacios apropiados, siguiendo normativa vigente.

En la Tabla 4, no se evidenció asociación estadísticamente relevante entre el resultado de la prueba ichroma™ IGRA-TB y la exposición a ITL ($\chi^2 = 4,402$; 2 grados de libertad; $P = 0,111$). El resultado positivo de la prueba de ichroma™ IGRA-TB en los trabajadores del GE fue de 13,3 % y 5,9 % de casos en el GNE, con lo cual se pone en evidencia casos de ITL en la muestra estudiada ($Z = 1,05$; $P = 0,147$). El resultado negativo de la prueba ichroma™ IGRA-TB estuvo presente en 90,2 % del GNE y en 78,7 % del GE, con diferencia estadísticamente significativa ($Z = 1,46$; $P = 0,072$).

Con relación al resultado positivo a ITL y las actividades de alto riesgo ocupacional desarrolladas en los Centros Asistenciales, se puede evidenciar que dos (02) de los trabajadores del GE eran médicos, uno de ellos con el valor ichroma™ IGRA-TB más alto 4,18 UI/ml y 12 años de antigüedad ejerciendo el cargo; seis (06) eran enfermeras activas del centro, y en su cuantificación de ichroma™ IGRA-TB se reportaron dos de los valores

Variable	Expuestos (n = 75)		No expuestos (n = 51)		Z; P
	N	%	N	%	
Grupo etario (años)					
28 a 29	2	2,7	0	0	Z= 0,45; P= 0,326
30 a 39	20	26,6	19	37,3	Z= 1,07; P= 0,143
40 a 49	21	28	18	35,3	Z= 0,67; P= 0,251
50 a 59	30	40	13	25,5	Z= 1,49; P= 0,067
60 a 62	2	2,7	1	2	Z= 0,34; P= 0,367
Total	75	100	51	100	
Edad años (Md ± RIC)**	47 ±16		44 ±32		Z= 1,57; P= 0,117

Tabla 1. Estadísticas descriptivas según el grupo etario para el GE y GNE, Venezuela, 2022-2023
Fuente: Elaboración propia.

Variable	Expuestos (n = 75)		No expuestos (n = 51)		Z; P
	N	%	N	%	
Antigüedad (años)					
1 a 9	41	54,7	8	15,7	Z= 4,22; P= 0,000*
10 a 19	25	33,3	40	78,4	Z= 4,79; P= 0,000*
20 a 29	7	9,3	2	3,9	Z= 0,81; P= 0,210
30 a 39	1	1,3	1	2	Z= 0,45; P= 0,327
40 a 62	1	1,3	0	0	Z= 0,19; P= 0,423
Total	75	100	51	100	
Antigüedad años (Md ± RIC)**	9,0 ±5,0		12,0 ±3,4		Z= 2,80; P= 0,005*

Tabla 2. Estadísticas descriptivas según la antigüedad laboral para el GE y GNE, Venezuela, 2022-2023
Fuente: Elaboración propia..

Variable	Expuestos (n = 75)		No expuestos (n = 51)		Z; P
	N	%	N	%	
Tipo de trabajo					
Enfermera	31	41,3	0	0	Z= 5,08;P= 0,000*
Médico	18	24	0	0	Z= 3,52;P= 0,0002*
Bioanalista	11	14,7	0	0	Z= 2,54;P= 0,006*
Auxiliar de Laboratorio	7	9,3	0	0	Z= 1,85;P= 0,032*
Asistente	4	5,3	0	0	Z= 1,16;P= 0,123
Auxiliar	2	2,7	0	0	Z= 0,45; P= 0,327
Secretaria	1	1,3	0	0	Z= 0,19; P= 0,423
Sociólogo	1	1,3	0	0	Z= 0,19; P= 0,423
Administrativo	0	0	47	92,2	Z= 10,31; P= 0,000*
Obrero	0	0	4	7,8	Z= 1,95; P= 0,026*
Total	75	100	51	100	

Tabla 3. Estadísticas descriptivas según el tipo de trabajo desempeñado por GE y GNE, Venezuela, 2022-2023.

Fuente: Elaboración propia.

Variable	Expuestos (n = 75)		No expuestos (n = 51)		TB Antigen (IU/ml)	Z; P
	N	%	N	%	Interpretación de Resultados	
NEGATIVO	59	78,7	46	90,2	<0,35 >0,35 y > 25% Nil	Z= 1,46;P= 0,072
POSITIVO	10	13,3	3	5,9	≥ 0,35 y >25%	Z= 1,05;P= 0,147
INDETERMINADO	6	8	2	3,9	>0,35 y <25% Nil <25%	Z= 0,55;P= 0,291
Total	75	100	51	100		

Tabla 4. Asociación entre ITL y resultado de prueba de ichroma™ IGRA-TB para GE y GNE, Venezuela, 2022-2023.

Fuente: Elaboración propia.

Variable	Expuestos (n = 75)		No expuestos (n = 51)		Z; P
	N	%	N	%	
Síntomas relacionados a ITL					
Ninguno	63	84	39	76,5	Z= 0,83;P= 0,205
Tos	5	6,7	8	15,7	Z= 1,34; P= 0,091
Tos y fiebre	3	4	0	0	Z= 0,85; P= 0,198
Pérdida de apetito	2	2,7	0	0	Z= 0,45; P= 0,327
Cansancio	1	1,3	0	0	Z= 0,19; P= 0,423
Sudoración	1	1,3	1	2	Z= 0,45;P= 0,327
Tos, cansancio	0	0	1	2	Z= 0,19;P= 0,423
Tos, pérdida de peso	0	0	1	2	Z= 0,19;P= 0,423
Sí, no especificado	0	0	1	2	Z= 0,19;P= 0,423
Total	75	100	51	100	

Tabla 5. Distribución de frecuencia para síntomas relacionados con la exposición ocupacional a ITL en el GE y GNE, Venezuela, 2022-2023.

Fuente: Elaboración propia.

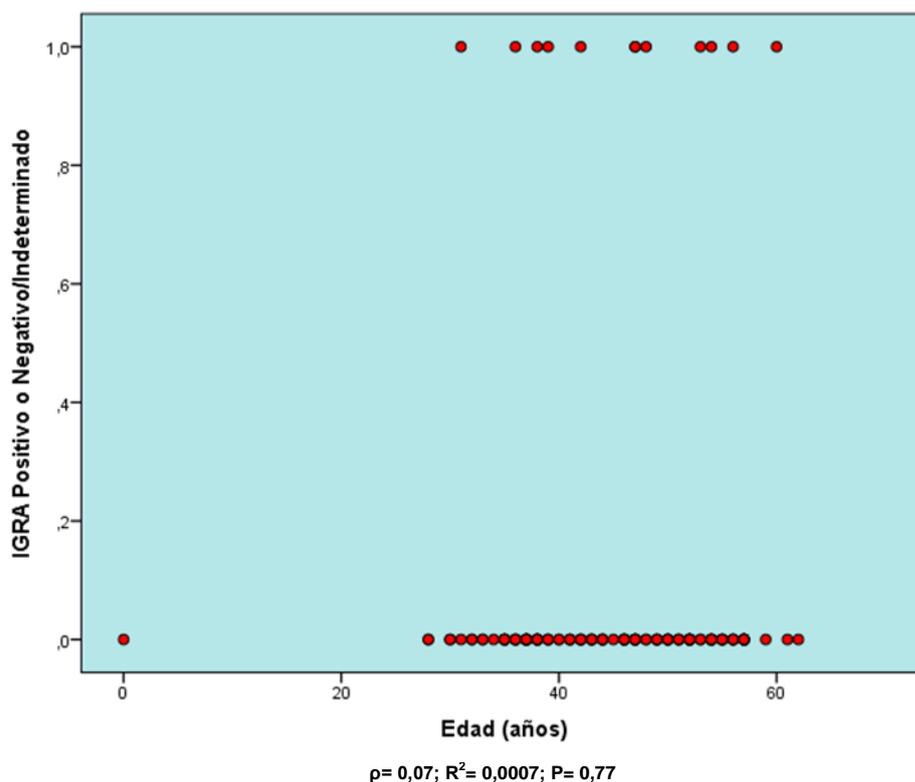


Grafico 1. Correlación entre la edad y el resultado del ichroma™ IGRA-TB dicotomizado.

Fuente: Elaboración propia.

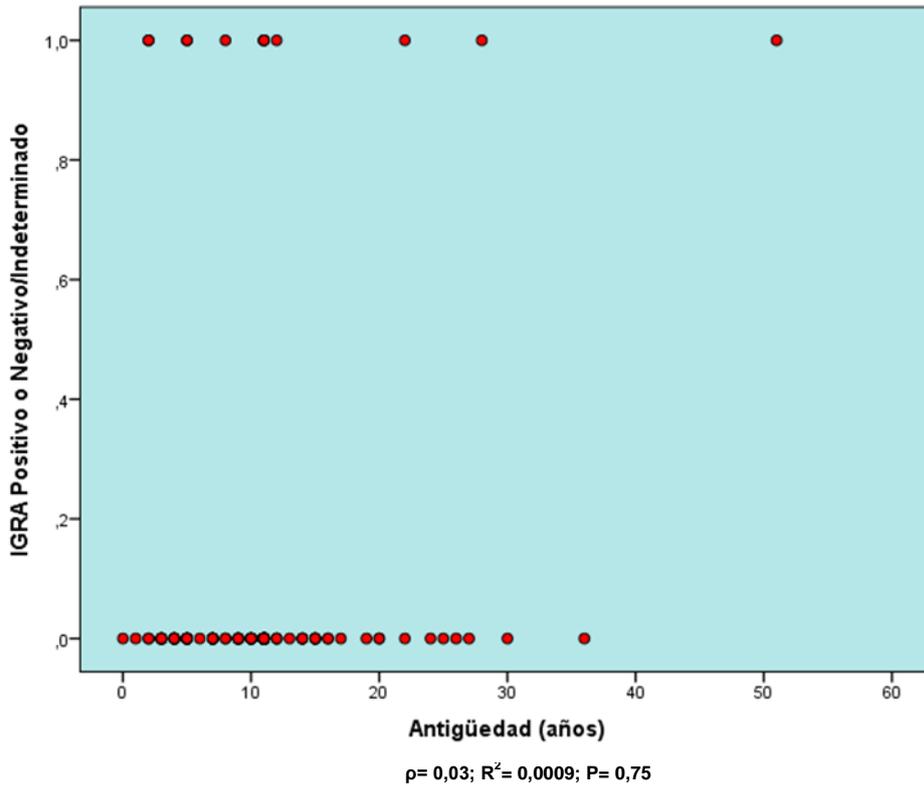


Grafico 2. Correlación entre la edad y el resultado del ICHROMA™ IGRA-TB dicotomizado
Fuente: Elaboración propia.

más altos: 2,06 UI/ml y 3,42 UI/ml con 12 y 7 años de antigüedad respectivamente, y por último un (01) bioanalista o analista de laboratorio y un (01) auxiliar de laboratorio.

Cobra relevancia destacar que entre los pacientes que dieron positivo a la prueba de ICHROMA™ IGRA-TB, 60 % tiene una antigüedad en el puesto de trabajo no mayor a 10 años, 10 % hasta 20 años laborando en la misma institución ejerciendo las mismas actividades y 30 % más de 20 años cumpliendo las mismas funciones que implican exposición ocupacional.

En su totalidad, la muestra en estudio no refirió antecedentes de contacto extrahospitalario, ni intradomiciliario con enfermos de tuberculosis, ni haber recibido quimioprofilaxis antituberculosa y no disponer de su último resultado de seguimiento de ITL por parte del empleador.

El 84 % del GE (63 trabajadores) afirmó que se había realizado una radiografía de tórax con orden médica, con diferencias estadísticamente significativas respecto a los GNE (21 trabajadores) ($Z = 4,81$; $P = 0,000$).

Con relación a los síntomas (Tabla 5), los más frecuentes entre los trabajadores expuestos fueron la tos (6,7 %), tos y fie-

bre (4 %) y pérdida de apetito (2,7 %), mientras que el GNE presentó mayor frecuencia de tos con 15,7 %, sin que existieran diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.

Previa dicotomización del resultado del ichroma™ IGRA-TB en Positivo y Negativo/Indeterminado, se corroboró una correlación positiva débil, sin significancia estadística entre la edad de los sujetos y el resultado del IGRA dicotomizado (Gráfico 1). Hasta 0,49 % de la variación del resultado del ichroma™ IGRA-TB es atribuible a la variación de la edad de los integrantes de la muestra ($\rho = 0,07$; $R^2 = 0,0049$; $P = 0,337$).

Se evidenció una correlación positiva débil y sin significancia estadística entre la antigüedad laboral y el resultado del ichroma™ IGRA-TB dicotomizado (Gráfico 2). Hasta 0,09 % de la variación del resultado del ichroma™ IGRA-TB es atribuible a la variación de la antigüedad de los integrantes de la muestra ($\rho = 0,03$; $R^2 = 0,0009$; $P = 0,756$).

DISCUSIÓN

La Organización Internacional del Trabajo (OIT) considera relevante para diagnóstico de ITL a los trabajadores de la salud que tienen más de 50 años, exfumadores, la antigüedad en el cargo y el uso correcto de equipo de protección personal¹⁵.

En el presente trabajo, 13,3 % de los positivos a ITL en el GE son trabajadores con una mediana 47 ± 16 años, con un reporte de valor más alto de ichroma™ IGRA-TB 4,18 UI/ml y una antigüedad con una mediana 9 ± 5 años, ausencia de exfumadores y fumadores actuales de acuerdo a lo indicado por los profesionales participantes de la investigación y uso correcto de los EPP; similares resultados se obtuvieron en la investigación del 2014¹⁶ con participantes cuyo rango de edad estuvo entre 20 y 69 años, con una mediana de 40 años y un promedio de servicio en el puesto de trabajo de 12,9 años (mediana 7 años, rango: 0,5-45 años), todos los casos positivos eran mayores de 46 años de edad y la mitad de ellos con valores IGRA muy elevados (mayores a 10 UI/mL).

Tanto en el presente estudio como en el de Hernández *et al.*¹⁶ llevado a cabo en Chile, se demostró que el porcentaje de positividad aumenta con la edad, lo que refleja un riesgo acumulado en el tiempo o relacionado a las mayores prevalencias de tuberculosis de la población general en años y décadas previas. Por otra parte, se desconoce si las infecciones latentes encontradas en los individuos, efectivamente corresponden a infecciones antiguas o son virajes recientes, debido a la falta de

información otorgada por los participantes en el cuestionario con relación a pruebas de seguimiento de ITL, lo que podría ser una posible explicación de la positividad en el GE (13,3 %) y GNE (5,9 %) en contraste con el 6,6 % del estudio realizado en Corea del Sur ¹⁷.

Es relevante resaltar que las infecciones de reciente adquisición en el personal de la salud tienen el mayor riesgo de progresar a enfermedad tuberculosa activa; por lo tanto, los esfuerzos deben centrarse en detectar infecciones recientes y, en particular, en individuos más jóvenes. Vale la pena acotar que las respuestas a pruebas IGRA para detectar conversiones y reversiones se encuentran en estudio y puede estar dado por el bajo corte de positividad en las repeticiones y el seguimiento según investigaciones actuales ¹⁸, y es la posible razón de que, del total de la muestra en estudio, se obtuvieran resultados de IGRA que algunos autores han denominado “borderline” o indeterminado.

En la presente investigación, 8 % del GE, fue el reporte de valor indeterminado, contrario al 20 % de los resultados conseguidos en el metaanálisis de otros estudios ¹⁹ describiéndose la linfopenia ²⁰, coinfección helmíntica ^{21,22}, deficiencia de vitamina D, enfermedades virales simultáneas ²³, la posibilidad de que el paciente

no indicara otras comorbilidades y la eventualidad de la presencia de un alelo específico del antígeno leucocitario humano clase II, caracterizado por varios factores que posiblemente predispongan a una falsa negatividad del IGRA ²⁴. Adicionalmente, y según reportes de investigaciones recientes con la marca comercial ichroma™, a pesar de que se cumplió con los procedimientos preanalíticos y analíticos correctos con personal capacitado, los altos valores de lectura en los tubos nulos ²⁴ pueden ser la razón de los reportes indeterminados, según el estudio referencial de Kweon *et al.* ¹⁷.

De acuerdo a la literatura, por lo general las mujeres entre los 35 y 43 años que han laborado por más de 10 años en centros penitenciarios o centros de atención primaria, tienen mayor prevalencia de ITL y mayor riesgo de desarrollar posteriormente tuberculosis ⁽²⁵⁾. En la presente investigación 89 % del GE son del sexo femenino.

Según la profesión u oficio, la positividad de ichroma™ IGRA-TB se presentó en dos 2/18 médicos (11,1 %), seis 6/31 son enfermeras (19,4 %), un 1/11 bioanalista o analista de laboratorio (9,1 %) y un 1/7 auxiliar de laboratorio (14,3 %), al comparar con el estudio de Hernández *et al.* ¹⁶, la positividad de IGRA se presentó en 8/30 (26,7%) técnicos paramédicos o auxiliares de laboratorio, 6/28 (21,4 %)

tecnólogos médicos, 2/4 médicos, 1/5 enfermeras, 0/2 administrativos, 0/2 y 3/4 de otras profesiones u oficios no especificados.

Es importante resaltar en el presente estudio, que de los profesionales de la salud del área de enfermería que resultaron positivos a la prueba de ichroma™ IGRA-TB, se dedican a las actividades de esputo inducido a los pacientes que acuden a los espacios del Programa de Enfermedades Respiratorias de los centros asistenciales, en cambio la baciloscopia, cultivo y/o replicación de colonias de micobacterias, son llevadas a cabo por personal de laboratorio, coincidiendo con otras investigaciones¹⁶.

Se estima que en países de bajos y medianos ingresos la prevalencia de ITL en el personal de la salud puede llegar a 54 %²⁶. En la publicación de Hernández *et al.*, la prevalencia fue 26,3 %¹⁶, en comparación con 13,3 % del presente estudio. Sin embargo, tomando en cuenta los porcentajes en ambas investigaciones, es importante señalar que el presente trabajo se llevó a cabo en un grupo reducido de la población, a pesar de los esfuerzos de los investigadores para obtener la mayor participación voluntarias tanto de la institución privada como pública que atiende a pacientes con enfermedades respiratorias, por lo que se debe considerar los porcentajes

encontrados como una cifra significativamente alta.

Se ha demostrado que las pruebas y tratamientos sistemáticos de ITL son beneficiosos entre los inmigrantes recientes a países con una alta carga de TB, adicionalmente existen una variedad de factores, incluido el país de origen y patrones de inmigración²⁷, que pueden influir en el aumento de la tasa de prevalencia de ITL y posteriormente de TB, siendo Venezuela uno de los países a nivel mundial con un patrón de inmigración atípico, que fue descrito como una diáspora a partir del año 2016 y posterior a unos años hubo retorno de una parte de esa población de países con alta carga de TB como lo es Perú en Latinoamérica, donde en el 2018 "...el Perú fue catalogado como uno de los países de mayor incidencia (98,2 casos/100.000 habitantes), situándose en el segundo lugar luego de Brasil, con una elevada carga de infectados en todo el continente"²⁸.

A nivel mundial, las investigaciones actuales están orientadas a la búsqueda de biomarcadores que correlacionen mejor el riesgo de desarrollar TB activa, como lo es el caso de Ramos y Rodríguez, quienes estudiaron la expresión mediante ARN de los genes de granzima A (GZMA), proteína de unión a guanilato 5 (GBP5) y receptor Fc gama

A1 (CD64). La combinación de los niveles de expresión de estos tres genes permitió distinguir tuberculosis de otra enfermedad pulmonar, con una sensibilidad de 93 % y especificidad de 95 %.²⁹

El impacto mundial al implementar el manejo de la ITL es una importante medida sanitaria que muestra eficacia de 60 a 70 % según meta-análisis y su seguridad clínica parece adecuada³⁰, es por ello que el equipo de investigadores, plantea las siguientes medidas que deben tomarse en consideración para el personal con positividad en ichroma™ IGRA-TB:

1. Recomendar radiografía de tórax para todos los individuos con resultados positivos y realizar estudio para descartar enfermedad activa en los sintomáticos respiratorios.
2. Considerar reevaluar con la prueba ichroma™ IGRA-TB e individualizar la quimioprofilaxis en los casos de pacientes con resultados borderline o indeterminados.
3. La distocia social, la falta de apoyo familiar, la inmigración y, en general, la falta de percepción de la ITL como un problema de salud y de riesgo de enfermar, pueden ser manejadas con éxito a través de la educación sanitaria, como lo refleja la experiencia de la Unidad de TB del Hospital Universitario de Bellvitge³¹, donde la educación

sanitaria, el acceso fácil al equipo terapéutico (teléfono directo) y la recaptación en caso de ausencia del paciente en las visitas, permite cumplir con más del 80 % de los tratamientos de ITL.

El ichroma™ IGRA-TB es una opción que se considera un buen indicador para identificar ITL en Corea del Sur según estudios prospectivos³², donde la vacunación con la BCG es obligatoria en la infancia como es el caso de Venezuela, adicionalmente es una herramienta prometedora en entornos clínicos con una plataforma como la de iCHROMA II de BODITECH MED, de equipamiento de laboratorio que no requiere infraestructura compleja, caracterizado por sus tiempos cortos de respuesta, procedimientos simplificados para la emisión de resultados repetibles y confiables, que coinciden con la sintomatología de los paciente en estudio, tanto para diagnóstico como para confirmación de casos, tal y como fue corroborado en esta investigación, con la única finalidad de proporcionar tratamientos oportunos, y reducir la carga económica en entornos con recursos limitados, como lo es el caso del Sistema de Salud de Venezuela.

CONCLUSIONES

ITL resultó altamente prevalente en el personal de la salud siendo la técnica de

ichroma™ una opción válida para los profesionales de la salud y contribuir así en los protocolos de diagnóstico estándar.

FINANCIAMIENTO

Este trabajo fue financiado y patrocinado por un Fondo Institucional de Apoyo Estratégico entre las empresas BIO-CONTROL C.A (Kwanyin Casanova y José Ángel Tesorero) y BOUNILAB (Miguel Tuntunji y Mariela López). Los financiadores y patrocinadores del estudio no participaron en el diseño y la realización del estudio; la recogida, la gestión, el análisis y la interpretación de los datos; la preparación, revisión o aprobación del manuscrito; o la decisión de presentar el manuscrito para su publicación.

CONFLICTOS DE INTERESES

Todos los autores han leído y aprobado el manuscrito final para su envío y se hace constar que no existe conflicto de intereses entre los mismos, siendo los autores los únicos responsables de las opiniones expresadas en el manuscrito.

REFERENCIAS

1. Cardona PJ. Patogénesis de la tuberculosis y otras micobacteriosis. *Enfermedades Infecc Microbiol Clin* [Internet]. 2018 [citado el 2 de enero de 2024];36(1):38-46. Disponible

en: <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2017.10.015>

2. Godoy P. Guidelines on controlling latent tuberculosis infection to support tuberculosis elimination. *Rev Española Sanid Penit* [Internet]. 2021 [citado el 2 de enero de 2024];23(1):28-36. Disponible en: <https://doi.org/10.18176/resp.00028>

3. Organización Panamericana de la Salud. *Infección latente por tuberculosis. Directrices actualizadas y unificadas para el manejo programático*. Washington, D.C.: OPM; 2018.

4. Hur YG, Hong JY, Choi DH, Kim A, Park SY, Kwon M, *et al*. A Feasibility Study for Diagnosis of Latent Tuberculosis Infection Using an IGRA Point-of-Care Platform in South Korea. *Yonsei Med J* [Internet]. 2019 [citado el 24 de Noviembre de 2023];60(4):375-80. Disponible

en: <https://doi.org/10.3349/ymj.2019.60.4.375>

5. World Health Organization (WHO). *Día Mundial de la Tuberculosis 2022*; [Internet]. 2022. [citado el 2 de diciembre de 2023]. Disponible en: <https://www.who.int/es/campaigns/world-tb-day/2022>

6. World Health Organization (WHO). *Tuberculosis* [Internet]. 2023 [citado el 7 de Enero de 2024]. Disponible en: Disponible

en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis>

7. Sánchez Gutiérrez G, Martínez Padilla E. Tuberculosis en Venezuela un problema constante. Rev Vzlaná Sal Pub. [Internet]. 2018 [citado 2 de enero de 2024];6(2):39-39. Disponible en: <https://revistas.uclave.org/index.php/rvsp/article/view/1952>

8. Banfield S, Pascoe E, Thambiran A, Siafarikas A, Burgner D. Factors associated with the performance of a blood-based interferon- γ release assay in diagnosing tuberculosis. PLoS One 2012;7(6):e38556. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0038556>

9. Landis JR, Koch GG. The Measurement of Observer Agreement for Categorical Data. Biometrics [Internet]. 1977 [citado el 2 de enero de 2024];33(1):159-74. Disponible en: <https://doi.org/10.2307/2529310>

10. Andersen P, Munk M, Pollock J, Doherty T. Specific immune-based diagnosis of tuberculosis. Lancet [Internet]. 2000 [citado el 23 de diciembre de 2023];356(9235):1099-104. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(00\)02742-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(00)02742-2)

11. Mazurek G, Jereb J, Vernon A, LoBue P, Goldberg S, Castro K. IGRA Expert Committee. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Updated guidelines for using Interferon Gamma

Release Assays to detect Mycobacterium tuberculosis infection - United States; 2010. 25p.

12. National Collaborating Centre for Chronic Conditions (UK); Centre for Clinical Practice at NICE (UK). Tuberculosis: Clinical Diagnosis and Management of Tuberculosis, and Measures for Its Prevention and Control. London: National Institute for Health and Clinical Excellence; 2011

13. Hammer O. Paleontological Statistics Version 3.04. Reference Manual. Ohio: Natural History Museum University of Ohio; 2019.

14. The World Medical Association. WMA. Declaración de Helsinki de la AMM – Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. [Internet]. 2017. [citado el 3 de enero de 2023]. Disponible en: <https://www.wma.net/es/policies-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos/>.

15. International Labour Organization. Mejorar el acceso de los trabajadores de la salud a los servicios de prevención, tratamiento, atención y apoyo en relación con el VIH y la Tuberculosis: Nota de Orientación. [Internet]. [citado el 2 de enero de 2024]. Disponible en: https://www.ilo.org/wcmsp5/groups/public/---ed_protect/---protrav/---

ilo_aids/documents/publication/wcms_149746.pdf

16. Hernández M, Casar C, García P, Morales V, Mamani N, Gómez-Cofré N, *et al.* Pesquisa de infección tuberculosa latente en personal de la salud en cuatro instituciones de salud en Santiago de Chile. *Rev Chil Infectología* [Internet]. 2014 [citado el 2 de enero de 2024];31(3):254-60. Disponible

en: <https://doi.org/10.4067/s0716-10182014000300002>

17. Kweon OJ, Lim YK, Kim HR, Kim TH, Lee MK. Performance evaluation of newly developed fluorescence immunoassay-based interferon-gamma release assay for the diagnosis of latent tuberculosis infection in healthcare workers. *J Microbiol Immunol Infect* [Internet]. 2021 [citado el 2 de enero de 2024];55(2):328-31. Disponible

en: <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2021.05.007>

18. Nemes E, Rozot V, Geldenhuys H, Bilek N, Mabwe S, Abrahams D, *et al.* Optimization and Interpretation of Serial QuantiFERON Testing to Measure Acquisition of Mycobacterium tuberculosis Infection. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2017 [citado el 2 de enero de 2024];196(5):638-48. Disponible

en: <https://doi.org/10.1164/rccm.201704-0817oc>

19. Aabye MG, Hermansen TS, Ruhwald M, PrayGod G, Faurholt-Jepsen D, Jeremiah K, *et al.* Negative effect of smoking on the performance of the QuantiFERON TB gold in tube test. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2012 [citado el 2 de enero de 2024];12:379. Disponible

en: <https://doi.org/10.1186/1471-2334-12-379>

20. Wang Y, Li H, Song Y. Diagnosis of tuberculosis molecular markers based on the identification of the immune activity of mycobacterium tuberculosis. *Int J Electr Eng Amp Educ* [Internet]. 2018 [citado el 2 de enero de 2024];56(4):374-84. Disponible

en: <https://doi.org/10.1177/0020720918813809>

21. Lee SW, Lee SH, Yim JJ. Serial interferon-gamma release assays after chemoprophylaxis in a tuberculosis outbreak cohort. *Infection* [Internet]. 2012 [citado el 6 de julio de 2023];40(4):431-5. Disponible

en: <https://doi.org/10.1007/s15010-012-0265-2>

22. Pollock L, Basu Roy R, Kampmann B. How to use: interferon γ release assays for tuberculosis. *Arch Dis Child Educ Amp Pract Ed* [Internet]. 2013 [citado el 3 de enero de 2024];98(3):99-105. Disponible

en: <https://doi.org/10.1136/archdischild-2013-303641>

23. Park H, Shin JA, Kim HJ, Ahn CM, Chang YS. Whole Blood Interferon- γ Re-

- lease Assay Is Insufficient for the Diagnosis of Sputum Smear Negative Pulmonary Tuberculosis. *Yonsei Med J* [Internet]. 2014 [citado el 3 de enero de 2024];55(3):725. Disponible en: <https://doi.org/10.3349/ymj.2014.55.3.725>
24. Hang NT, Lien LT, Kobayashi N, Shimbo T, Sakurada S, Thuong PH, *et al.* Analysis of Factors Lowering Sensitivity of Interferon- γ Release Assay for Tuberculosis. *PLoS ONE* [Internet]. 2011 [citado el 3 de enero de 2024];6(8):e23806. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0023806>
25. Villalobos Montoya JB, Cisneros García JG, Juárez Alvarado MA, Henríquez Sosa JC. Infección tuberculosa latente en personal de salud de las Américas. *ALERTA Rev Cient Del Inst Nac Salud* [Internet]. 2020 [citado el 3 de enero de 2024];3(1):23-32. Disponible en: <https://doi.org/10.5377/alerta.v3i1.8844>
26. Peña M C. Tuberculosis latente: diagnóstico y tratamiento actual. *Rev Chil Enfermedades Respir* [Internet]. 2022 [citado el 4 de enero de 2024];38(2):123-30. Disponible en: <https://doi.org/10.4067/s0717-73482022000300123>
27. Barker E, Moss J, Holmes H, Bowe C, Suryaprakash V, Alagna R, *et al.* A cost-effectiveness evaluation of latent tuberculosis infection screening of a migrant population in Malaysia. *Scientific Reports*. 2023;13: 2390.
28. Organización Panamericana de la Salud. Tuberculosis en las Américas. Informe Regional 2019. Washington: Organización Panamericana de la Salud; 2019.
29. Ramos S D, Rodríguez D JC. Biomarcadores en tuberculosis. *Rev Chil Enfermedades Respir* [Internet]. 2021 [citado el 4 de enero de 2024];37(3):244-9. Disponible en: <https://doi.org/10.4067/s0717-73482021000300244>
30. Eastment MC, McClintock AH, McKinney CM, Narita M, Molnar A. Factors That Influence Treatment Completion for Latent Tuberculosis Infection. *J Am Board Fam Med* [Internet]. 2017 [citado el 4 de enero de 2024];30(4):520-7. Disponible en: <https://doi.org/10.3122/jabfm.2017.04.170070>
31. Kang YA, Lee HW, Yoon HI, Cho B, Han SK, Shim YS, Yim JJ. Discrepancy between the tuberculin skin test and the whole-blood interferon gamma assay for the diagnosis of latent tuberculosis infection in an intermediate tuberculosis-burden country. *JAMA*. 2005; 293(22):2756-61. doi: 10.1001/jama.293.22.2756.
32. Hur YG, Hong JY, Choi DH, Kim A, Park SY, Kwon M, *et al.* A Feasibility Study for Diagnosis of Latent Tuberculosis Infection Using an IGRA Point-of-Care

Platform in South Korea. Yonsei Med J [Internet]. 2019 [citado el 4 de enero de 2024];60(4):375. Disponible en: <https://doi.org/10.3349/ymj.2019.60.4>.

375

CORRESPONDENCIA

Sharim J. Marrero. Dirección: Laboratorio de Referencia Marrero Blanco, Edo. Caracabobo. Venezuela. Teléfono: + 58 416 6482689. Dirección de correo electrónico: sharimmarrero74@gmail.com