

UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO USFQ

Colegio de Ciencias de la Salud

**Asociación entre las características técnicas de aplicación y de lectura de la
prueba del PPD y los valores reportados en esa prueba
en la escuela de medicina de la USFQ
Proyecto de Investigación**

Lucía Elizabeth Zumbana Rodríguez

Medicina

Trabajo de titulación presentado como requisito
Para la obtención del título de
Medicina

Quito, 24 de julio de 2018

UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO USFQ
COLEGIO CIENCIAS DE LA SALUD

**HOJA DE CALIFICACIÓN
DE TRABAJO DE TITULACIÓN**

Asociación entre las características técnicas de aplicación y de lectura de la prueba PPD y los valores reportados en esa prueba en la escuela de medicina de la USFQ

Lucía Elizabeth Zumbana Rodríguez

Calificación:

Nombre del profesor, Título académico

Pablo Endara, Md

Firma del profesor:

Quito, 24 de julio 2018

Derechos de Autor

Por medio del presente documento certifico que he leído todas las Políticas y Manuales de la Universidad San Francisco de Quito USFQ, incluyendo la Política de Propiedad Intelectual USFQ, y estoy de acuerdo con su contenido, por lo que los derechos de propiedad intelectual del presente trabajo quedan sujetos a lo dispuesto en esas Políticas.

Asimismo, autorizo a la USFQ para que realice la digitalización y publicación de este trabajo en el repositorio virtual, de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Firma del estudiante: _____

Nombres y apellidos: Lucía Elizabeth Zumbana Rodríguez

Código: 00104270

Cédula de Identidad: 1803239423

Lugar y fecha: Quito, 23 de julio de 2018

RESUMEN

La prueba del PPD es comúnmente utilizada en el personal biomédico para la detección de infección latente de tuberculosis. Los estudiantes de medicina de la USFQ se realizan esta prueba como requisito para el ingreso a 4to año de carrera, debido a que, a partir del 4to año, existe mayor contacto hospitalario y así mayor probabilidad de infectarse. Este estudio intenta demostrar una asociación entre la técnica de aplicación y lectura de la prueba del PPD con los resultados de la prueba en los estudiantes de medicina por medio de un estudio observacional transversal.

En este estudio se recolectaron características de técnica de aplicación y técnica de lectura en 102 participantes en una base de datos previamente existente. Las características correctas de aplicación y lectura de la prueba del PPD se determinó según la Sociedad Torácica Americana, así como los criterios para un resultado positivo y negativo de la prueba. El análisis estadístico se realizó en el programa SPSS, la comparación de porcentajes de cada característica del procedimiento para la realización del PPD fue analizado por medio del test exacto de Fisher y finalmente, la asociación fue medida por regresión logística.

Un poco más de la mitad de la población (57,41%) tuvieron una mala técnica de colocación de la prueba del PPD y la mayoría (85,19%) tuvieron una mala lectura del resultado de la prueba del PPD. Además, el tener una técnica de aplicación incorrectamente realizada incrementa de manera no estadísticamente significativa los resultados negativos de la prueba del PPD (87,09% OR 1,42 0,31 – 6,40), en comparación a 82,60% de resultados negativos cuando la técnica de aplicación es correcta. En relación a la técnica de lectura, se encontró que cuando la lectura es incorrectamente realizada, en forma no estadísticamente significativa, disminuye la probabilidad de tener un resultado positivo (84,78% OR 0,79 IC 0,08-7,51), en comparación a 87,50% de resultados negativos cuando la lectura es correctamente realizada.

En conclusión, no se encontró una asociación estadísticamente significativa entre las características de técnica de aplicación o de la lectura de la prueba del PPD con los resultados de la prueba. Sin embargo, es llamativo que la mayoría de personas reportaron mala técnica de colocación y mala técnica de lectura, lo que forzaría evaluar los procedimientos de aplicación de la prueba del PPD en los centros privados donde se realiza este procedimiento.

PALABRAS CLAVE: prueba del PPD, infección latente, técnica de aplicación y técnica de lectura de la prueba del PPD, estudiantes de medicina USFQ.

ABSTRACT

PPD is still a useful tool to measure latent infection by *Mycobacterium tuberculosis*.

In order to obtain reliable results, colocation technique and reading of the PPD test has to be accurate. Medical students are an important risk population, so that medical students of the USFQ take this test as a requisite for entering the fourth year of the course.

This analysis is looking for an association between the application and reading technique of the PPD test and their results in fourth, fifth, and sixth year medical students by a transversal observational study. The data was obtained from a previously existing database. The correct application and reading characteristics of the PPD test was determined based on the American Thoracic Society, as well as the criteria for a positive and negative test result. The statistical analysis was performed in the SPSS program, each characteristic was analyzed with their respective percentages by means of Fisher's Exact Test and the associations were measured by logistic regression.

It was found that, a little more than half of the population (57, 41%) had a poor PPD test placement technique and the majority (85, 19%) had a poor reading of the PPD test result. In addition, higher prevalence of negative results was found when there is a poor application technique, although not statistically significant (87,09% OR1,42 95%CI 0,31-6,40, compared to 82,60% of negative results when the application technique is correct). Also, a poor reading of the PPD test increments probability of a negative result (84,78% OR 0,79 95%CI 0,08-7,51 compared to 87,50% negative results when the reading is correct).

In conclusion, no statistically significant association was found between the characteristics of the application technique and the reading of the PPD test and its results. However, a majority of people reported poor placement technique and poor reading technique, which would force to evaluate PPD test application procedures in the private centers where this procedure is performed.

KEYWORDS: PPD test, latent infection, application techniques and reading techniques of the PPD test, USFQ medical students

TABLA DE CONTENIDO

1. Introducción.....	8
2. Objetivos.....	10
2.1. Objetivo general.....	10
2.2. Objetivos específicos.....	10
3. Marco teórico.....	11
3.1. La prueba del PPD.....	14
3.1.1. La utilidad.....	14
3.1.2. Técnica de aplicación y de lectura.....	15
3.1.3. Interpretación de resultados.....	16
3.1.4. Personas vacunadas con BCG y su interpretación de su resultado.....	16
4. Metodología.....	18
5. Resultados.....	21
5.1. Características de la población general.....	21
5.2. Resultados positivos y negativos de la prueba del PPD.....	22
5.3. Características de la técnica de colocación de la prueba del PPD.....	22
5.4. Características de la lectura de la prueba del PPD.....	25
5.5. Antecedentes de vacunación y de posibles contactos con tuberculosis.....	27
5.6. Asociación entre características de aplicación de la prueba del PPD y su resultado.....	28
5.7. Asociación entre características de lectura y resultado PPD.....	30
5.8. Asociación entre el antecedente de tuberculosis y el resultado PPD.....	32
5.9. Asociación multivariada entre la técnica de aplicación y la lectura de la prueba del PPD con la positividad de la prueba.....	34
6. Discusión.....	35
7. Conclusiones.....	43
8. Referencias bibliográficas.....	44

ÍNDICE DE TABLAS

<i>Tabla 1</i> Diámetro de Hipersensibilidad en relación a factores de riesgo de acuerdo a la Official American Thoracic Society	18
<i>Tabla 2</i> Criterios para correcta realización de aplicación de la prueba PPD y de la lectura de la prueba PPD.	19
<i>Tabla 3</i> Resultados positivos en estudiantes de la USFQ según Official American Thoracic Society (corte ≥ 10 mm) N=54.....	22
<i>Tabla 4</i> Características de la colocación de la prueba del PPD correctamente realizada	22
<i>Tabla 5</i> Resumen de los participantes con técnica de aplicación de la prueba del PPD correctamente realizada y no correctamente realizada N=102	23
<i>Tabla 6</i> Resumen de los participantes con técnica de aplicación de la prueba del PPD 'correctamente realizada y no correctamente realizada N=54.....	24
<i>Tabla 7</i> Características de lectura de la prueba del PPD correctamente realizada N=102	25
<i>Tabla 8</i> Resumen de participantes con lectura correctamente realizada e incorrectamente realizada N=102	26
<i>Tabla 9</i> Resumen de participantes con lectura correctamente realizada e incorrectamente realizada N=5426	
<i>Tabla 10</i> Antecedente de contacto con tuberculosis N=102.....	27
<i>Tabla 11</i> Asociación entre las características de aplicación y el resultado positivo de la prueba del PPD	29
<i>Tabla 12</i> Resumen de asociación entre las características de técnica correctamente realizada y el resultado positivo de la prueba del PPD.....	30
<i>Tabla 13</i> Asociación entre las características de lectura y el resultado positivo de la prueba del PPD.....	30
<i>Tabla 14</i> Resumen de asociación entre características de lectura y resultados de la prueba del PPD.....	31
<i>Tabla 15</i> Asociación entre los antecedentes de tuberculosis y el resultad positivo de la prueba del PPD	32

1. Introducción

La tuberculosis sigue siendo común en nuestro medio, es una enfermedad preocupante y representa la segunda infección más letal luego del VIH (Mitchel, 2018). A causa de esta enfermedad mueren cada año 1,7 millones de personas en el mundo (WHO, 2018). En el 2016 en Ecuador murieron 4000 personas de tuberculosis y se conoce que existen 50 casos nuevos por cada 100 000 habitantes en ese mismo año, además en total se encuentran 5374 casos notificados. (WHO, 2018).

La OMS ha propuesto estrategias para la erradicación definitiva de la tuberculosis, sin embargo, el difícil control terapéutico del bacilo *Mycobacterium tuberculosis*, su resistencia al régimen terapéutico y barreras de acceso a centros de salud contribuye a que la enfermedad siga presente, especialmente en países en desarrollo (González-Martin, 2014).

La tuberculosis llama la atención en individuos relacionados con la salud que tienen con mayor frecuencia resultados positivos en la prueba del PPD en comparación con la población general (Uden, Barber, Ford & Cooke, 2017). Esto se explica por un mayor contacto hospitalario en donde la exposición a este bacilo es más frecuente (Uden, Barber, Ford & Cooke, 2017).

De manera contraria, los estudiantes que se encuentran en su fase preclínica muestran con menor frecuencia resultados positivos de la prueba del PPD debido a su contacto hospitalario infrecuente (Hohmuth BA, 2018). Además, afirman que la exposición a *Mycobacterium Tuberculosis* en los estudiantes de medicina en esta etapa es similar a los estudiantes de otras carreras (Hohmuth BA, 2018).

La prueba del PPD mide la sensibilidad inmunológica a los antígenos del bacilo *Mycobacterium tuberculosis*, que se refleja por el diámetro de induración (González-Martin,

2014). Como antes mencionado, el resultado positivo sin manifestaciones clínicas, ni radiológicas indica únicamente contacto previo al bacilo (Official American Thoracic Society, 2018). Sin embargo, existe el riesgo que con el tiempo este se reactive, tornándose en una infección activa por *Mycobacterium tuberculosis* (Official American Thoracic Society, 2018). A medida que los estudiantes avanzan en su carrera, tienen mayor exposición a este microorganismo por lo que es importante tener resultados certeros de la prueba del PPD antes de entrar a esta etapa (Hohmuth BA, 2018).

Este es un estudio observacional transversal que intenta encontrar una asociación entre características técnicas de colocación y lectura de la prueba del PPD y su resultado positivo en estudiantes de medicina de cuarto a sexto año que se hayan realizado esta prueba antes de ingresar a 4to año.

Ecuador es un país de alta prevalencia de tuberculosis, de manera que, de acuerdo a la Sociedad Torácica Americana, el punto de corte para la interpretación correcta del resultado positivo comprende el valor de $\geq 10\text{mm}$ (Official American Thoracic Society, 2018).

2. Objetivos

2.1. Objetivo general

El objetivo de este estudio es demostrar la asociación entre las características técnicas de aplicación y de lectura de la prueba PPD y los valores reportados en esa prueba en los estudiantes de medicina de la USFQ, con la finalidad de discernir si los parámetros técnicos de colocación y lectura están asociados con lecturas positivas de la prueba.

2.2. Objetivos específicos

- Comparar la asociación de características técnicas de aplicación de la prueba del PPD con resultados positivos y negativos de la prueba del PPD, considerando el resultado positivo cuando el valor es ≥ 10 mm en los estudiantes de medicina de la USFQ
- Comparar la asociación de características técnicas de lectura de la prueba del PPD con resultados positivos y negativos de la prueba del PPD, considerando el resultado positivo cuando el valor es ≥ 10 mm en los estudiantes de medicina de la USFQ

3. Marco teórico

M. tuberculosis es un bacilo gram positivo, ácido alcohol resistente que tiene preferencia por los tejidos bien oxigenados, su transmisión es por vía aérea (González-Martín, 2014). Los individuos con mayor riesgo de infectarse son: inmunosuprimidos, aquellos que viven en hacinamiento, individuos con diabetes mellitus, e individuos relacionados con la salud (González-Martín, 2014).

La familia *Mycobacteriaceae* tiene siete diferentes especies, los dos microorganismos más importantes son: *M. tuberculosis* que causan la tuberculosis en los humanos y la especie *Mycobacterium bovis* que ocasiona esta enfermedad en ganado vacuno (Mandell, Douglas, Bennett & Dolin, 2012). Dicha especie también puede infectar a los humanos, lo hace a través del contacto y al consumir leche no pasteurizada (Mandell, Douglas, Bennett & Dolin, 2012). La prueba del PPD es sensible a este microorganismo y puede dar falsos positivos (Mandell, Douglas, Bennett & Dolin, 2012).

En relación a la vacuna BCG, esta se administra a los recién nacidos dentro de las primeras 24 horas de vida proviene de *M. Bovis* BCG en los países con alta prevalencia de tuberculosis (González-Martín, 2014). Su influencia en el resultado de la prueba del PPD es de considerarse en la infancia, más no en los adultos, debido a que la respuesta inmunológica desvanece luego de una década de haberse colocado la vacuna (González-Martín, 2014).

La sensibilidad y el valor predictivo positivo del estudio depende de la prevalencia que existe en el país (Piñeiro, Perez & Chilleruelo, Ortega, 2010). En países con baja prevalencia de TB el valor predictivo positivo de la prueba del PPD es bajo (Piñeiro, Perez & Chilleruelo, Ortega, 2010). En cambio, en países con alta prevalencia, como en el Ecuador, el valor

predictivo positivo es alto, por lo que la prueba del PPD es positiva cuando el diámetro de induración es ≥ 10 mm (Piñeiro, Pérez & Chilleruelo, Ortega, 2010).

Un individuo con infección latente, se define como aquel individuo cuyo resultado de la prueba del PPD es positivo, es decir, el valor del diámetro de induración es de ≥ 10 mm, además el individuo no debe reportar síntomas, signos, y no debe tener hallazgos radiológicos (Piñeiro, Pérez & Chilleruelo, Ortega, 2010). Estos individuos no representan riesgo de contagiar a otras personas, pero entre cinco y diez por ciento de estos individuos desarrollan la enfermedad a futuro (Andrews et al., 2012).

Un individuo que padece de la enfermedad tuberculosis como tal, se refiere a un individuo infectado por *Mycobacterium tuberculosis* con un valor de diámetro de induración ≥ 10 mm y que presenta las siguientes manifestaciones clínicas: tos expectorante por más de un mes, pérdida de peso, sudoración nocturna, disnea y hallazgos radiológicos. Su cuadro clínico es resultado de un estado inmunológico deprimido cuyos macrófagos son incapaces de mantener los granulomas, estos individuos son contagiosos. (Piñeiro, Pérez & Chilleruelo, Ortega, 2010).

Como antes mencionado, el riesgo de progresión de enfermedad latente a enfermedad activa se presenta en individuos inmunosuprimidos, es decir, individuos con VIH, enfermedad renal crónica, diabetes mellitus, mal estado nutricional, linfoma maligno, individuos que usan corticosteroides, y también disminución de la inmunidad celular asociada a la edad y el tabaquismo (Horsburgh & Rubin, 2011).

En relación a las personas que trabajan en el ámbito de la salud, o estudiantes de carreras de la salud, las guías americanas recomiendan la aplicación de la prueba del PPD para tener un

resultado basal. Su utilidad radica en la posibilidad de un posterior seguimiento y el control y prevención de tuberculosis como tal ("Official American Thoracic Society", 2018).

Un estudio de prevalencia iraní concluyó, que existe una relación positiva entre mayor horas hospitalarias y resultado positivo de la prueba del PPD por lo que recomienda realizar la prueba del PPD de forma rutinaria en estudiantes de medicina en su fase preclínica y luego cada año (Alian et al., 2016).

En otro estudio de prevalencia realizado en México según Mascareñas et. Al también se demostró una asociación significativa entre mayor contacto hospitalario y una evolución progresiva con resultados positivos de PPD. En este estudio se dividieron a los residentes de pediatría por año de especialidad y se realizó en ellos 3 pruebas de PPD separadas por un año (Mascareñas de los Santos et al., 2018).

Asimismo, un estudio prospectivo en México según Alonso et al. confirman esta tendencia. En este estudio, se clasificaron a estudiantes de medicina de pregrado en tres grupos, estudiantes de primero, quinto y noveno semestre, en donde se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre mayor contacto hospitalario y resultados positivos de la prueba del PPD (Alonso et al., 2018).

En cambio, al comparar a estudiantes de carreras de salud con estudiantes que no están relacionados con este tipo de carreras, un estudio realizado en Perú por autores de la Escuela de Medicina de Harvard, concluye que el riesgo de resultados positivos en estudiantes preclínicos es similar al de los estudiantes de otras carreras (Hohmuth BA, 2018). Esto indica que inicialmente, es decir en la etapa preclínica, los estudiantes relacionados a la salud tienen el mismo riesgo de tener un resultado positivo que estudiantes de otras carreras. Además, concluyen que su riesgo de positividad de la prueba del PPD va incrementando a medida que avanzan en los años de medicina y aumenta su contacto hospitalario (Hohmuth BA, 2018).

La prueba del PPD tiene gran relevancia para el diagnóstico de infección latente por tuberculosis en los estudiantes de medicina, y en general para los individuos relacionados con la salud (González-Martín, 2010). El diagnóstico de la infección por tuberculosis ya sea latente o activa, sigue los pasos de un algoritmo y el primer paso es la aplicación de la prueba del PPD. Esta prueba mide la sensibilidad inmunológica a los antígenos del bacilo *Mycobacterium tuberculosis*, luego de haber sido expuesto a él (González-Martín, 2010).

De esta manera, es importante que los resultados de la prueba PPD sean certeros, lo que implica que la técnica de aplicación y lectura de esta prueba sean correctamente realizadas (Mendoza, 2013).

3.1. La prueba del PPD

3.1.1. La utilidad

La prueba del PPD facilita el diagnóstico de infección latente por *Mycobacterium tuberculosis*, que permite la vigilancia y el control de tuberculosis (Mandell, Douglas, Bennett & Dolin, 2012).

La prueba del PPD tiene una alta sensibilidad si se realiza la técnica de colocación y de lectura de manera correcta, con una sensibilidad del 95%-98%, que aumenta en países con alta prevalencia y así aumentando su valor predictivo positivo (Piñeiro, Perez & Chilleruelo, Ortega, 2010). Otra ventaja es su bajo costo y su amplia disponibilidad, además de gran facilidad de aplicación (Steffen et al. 2013).

Entre las limitaciones del PPD se consideran los falsos positivos que resultan por sensibilidad a otras cepas de *Mycobacterium*, además la necesidad de entrenamiento del personal y el problema que representa el tener que regresar al establecimiento de salud luego de 48 a 72 horas para la lectura de su resultado (Piñeiro, Pérez & Chilleruelo, Ortega, 2010).

3.1.2. Técnica de aplicación y de lectura

La prueba del PPD, derivado de proteína purificada, tiene una técnica y lectura específica para obtener resultados confiables (Mandell, Douglas, Bennett & Dolin, 2012). En cuanto a la técnica de aplicación, se aplica la técnica de Mantoux. Se coloca la jeringuilla de manera intradérmica, su dosis generalmente es de 5 Unidades de tuberculina que equivale a 0.1 ml de tuberculina, en otros países es posible que se utilice RT-23 en cuyo caso la dosis estándar es de 2 Unidades de tuberculina. No existe diferencia entre estas dos dosis (Mandell, Douglas, Bennett & Dolin, 2012).

La técnica de aplicación es la siguiente: se la realiza con el bisel hacia arriba en la cara anterior del antebrazo, la inoculación será de manera intradérmica y producirá una induración, más no salida de sangre. (Mandell, Douglas, Bennett & Dolin, 2012). En el caso de reconocer que la prueba fue realizada de manera incorrecta, es posible aplicar nuevamente la prueba del PPD de manera inmediata a varios centímetros de la inoculación primaria, o como manera alternativa, colocar la prueba en el otro brazo (Official American Thoracic Society, 2018).

Se deberá indicar que mantenga el sitio de inoculación limpio, descubierto y no fregarse el sitio de inoculación. Asimismo, el método que implica múltiples punciones no debe ser utilizado, ya que no existe control en la cantidad de tuberculina que se aplica (Broekmans, 2007)

En relación a la técnica de la lectura, luego de 48 a 72 horas se debe medir la zona de induración con una regla, se medirá el diámetro transversal de la induración con respecto al eje longitudinal. No se deberá medir el eritema que rodea a la induración. El resultado obtenido refleja la hipersensibilidad a la tuberculina (González-Martín, 2010).

3.1.3. Interpretación de resultados

Los resultados se interpretan de la siguiente manera: un individuo con un resultado menor a 5 mm tiene un resultado negativo; un individuo con un resultado entre 5 y 10 mm se considera positivo para individuos con alto riesgo de infección como, por ejemplo: individuos con VIH, contacto reciente con personas con TB, cambios recientes en la radiografía que evidencian TB, pacientes que han recibido trasplantes o pacientes inmunosuprimidos ("Official American Thoracic Society", 2018).

Si el resultado es mayor o igual a 10 mm se considera positivo para individuos de países con alta prevalencia de tuberculosis, debido a que aumenta el valor predictivo positivo de la prueba. En países con baja prevalencia se considera este resultado positivo cuando se trata de individuos que usan drogas, niños menores de 5 años, residentes o empleados que se encuentran en instituciones colectivas como hospitales, instalaciones de cuidado a largo plazo y el consumo de productos no pasteurizados ("Official American Thoracic Society", 2018).

Finalmente, en países con baja prevalencia un diámetro mayor o igual a 15 mm de la induración, muestra un resultado positivo para la población general, es decir sin factores de riesgo adicionales ("Official American Thoracic Society", 2018).

3.1.4. Personas vacunadas con BCG y su interpretación de su resultado

De acuerdo a la OMS, una única vacuna de BCG debe ser administrada en países con alta prevalencia de TB ("Official American Thoracic Society", 2018). En el Ecuador la vacuna

BCG se encuentra dentro del régimen de vacunas y se aplica como dosis única dentro de las primeras 24 horas de vida, su aplicación es posible hasta los 11 meses y 29 días.

En países con baja prevalencia de tuberculosis como en los Estados Unidos, nunca se ha recomendado esta vacuna de manera rutinaria (Goldstein, 2002). La razón principal es que se ha querido mantener la utilidad de la prueba del PPD manteniendo la prevalencia de los resultados positivos baja (Goldstein, 2002).

Las poblaciones vacunadas con BCG han demostrado con mayor frecuencia resultados positivos de la prueba del PPD, es decir resultados igual o mayor a 10 mm, sobre todo 3 semanas luego de la vacunación (Goldstein, 2002). En la infancia un resultado igual o mayor a 10 mm no se considera positivo, sino una reacción a la previa aplicación de la vacuna BCG (Piñeiro, Pérez & Chilleruelo, Ortega, 2010). Esta reacción desvanece luego de una década aproximadamente, de manera que en los adultos un resultado ≥ 10 mm así se considera positivo, o intermedio y es necesario realizar más estudios (Goldstein, 2002).

La Sociedad Torácica Americana considera un resultado con diámetro \geq a 10 mm positivo para una población con alta prevalencia de tuberculosis ("Official American Thoracic Society", 2018). No se considera que en la adultez la vacuna del BCG tenga influencia en el resultado de la prueba del PPD. Por lo que la alta prevalencia de tuberculosis en el país es la influencia que determina el corte de ≥ 10 mm para un resultado positivo de la prueba, el cual se aplicará para este estudio. (Piñeiro, Pérez & Chilleruelo, Ortega, 2010).

4. Metodología

TIPO DE ESTUDIO

Es un estudio observacional analítico transversal que analiza características técnicas de la colocación y lectura de la prueba del PPD, las cuales fueron recolectadas de una base de datos previamente existente.

SITIO DE ESTUDIO Y POBLACIÓN

La base de datos contiene información acerca de datos de colocación y lectura de PPD en 102 estudiantes de cuarto a sexto año de medicina, que se hayan realizado dicha prueba antes de entrar a cuarto año de medicina como requisito de bioseguridad de la escuela.

VARIABLES A ESTUDIAR

- **Variable dependiente:** Resultado de la prueba de PPD

Estas variables serán organizadas con referencia a la tabla 1, tomando en cuenta el resultado en milímetros. Se identificará a los participantes como individuos con infección latente si estos no tuvieron contacto directo con el microorganismo y su resultado es ≥ 10 mm, como lo establece la Sociedad Americana Torácica.

Tabla 1 Diámetro de Hipersensibilidad en relación a factores de riesgo de acuerdo a la Official American Thoracic Society.

Resultado	Diámetro de Hipersensibilidad	
Antecedente	Alta prevalencia de TB en el país. Sin embargo, individuos no tuvieron contacto directo con TB.	Individuos con contacto directo con TB o inmunodeficiencia
Positivo	$\geq 10\text{mm}$	$\geq 5\text{mm}$
Negativo	$\leq 10\text{mm}$	$\leq 5\text{mm}$

Variables independientes:

Las variables independientes comprenden las características técnicas de aplicación y de lectura de la prueba del PPD.

En relación a la correcta técnica de aplicación de la prueba del PPD, se considerarán las siguientes características para el análisis de asociación entre la técnica correctamente realizada y la positividad de la prueba: la jeringuilla que se usó fue delgada con una aguja pequeña de 1ml, no se realizaron múltiples intentos de punción, sino uno solo, y durante la administración del PPD se formó una pequeña ampolla y no salió sangre del sitio de punción.

En relación a la correcta lectura del resultado de la prueba del PPD, se considerarán las siguientes características para el análisis de asociación entre la técnica correctamente realizada y la positividad de la prueba: se palpó el área de induración y se señaló el área usando: esfero, regla y se midió por dentro del área que estaba roja en la piel.

En referencia a la tabla 2, se encuentran las variables independientes clasificadas de acuerdo a un procedimiento correctamente realizado e incorrectamente realizado.

Tabla 2 Criterios para correcta realización de aplicación de la prueba PPD y de la lectura de la prueba PPD.

Resultado	Correctamente realizado	Incorrectamente realizado
Aplicación de la prueba PPD	<ul style="list-style-type: none"> - La jeringuilla que se uso fue delgada con una aguja pequeña de 1ml - La prueba del PPD se aplicó en la cara anterior del antebrazo - No se realizaron múltiples intentos de punción, sino uno solo 	<ul style="list-style-type: none"> - La jeringuilla que se uso fue gruesa - La prueba del PPD se realizó en otro lugar que no sea la cara anterior del antebrazo

	<ul style="list-style-type: none"> - No salió sangre del sitio de punción. 	<ul style="list-style-type: none"> - Se realizaron múltiples intentos de punción - Salió sangre del sitio de punción
Lectura de la prueba PPD	<ul style="list-style-type: none"> - La lectura se realizó después de las 48 horas y antes de las 72 horas - Se palpó el área de induración y se señaló el área usando esfero - Se utilizó regla para medir el área - Se midió por dentro del área que estaba roja en la piel. 	<ul style="list-style-type: none"> - La lectura se realizó antes de las 48 horas o más allá de las 72 horas - Se palpó el área de induración sin utilizar esfero - No palpó el área de induración, solamente la revisó por inspección visual - No usó regla - Midió el área que estaba roja en la piel

ANÁLISIS

Este estudio se divide en 2 partes, en la primera parte se incluyen todos los 102 participantes que tienen respuestas disponibles acerca de las características de la técnica de aplicación y de lectura de la prueba, sin importar si su resultado de la prueba del PPD en milímetros estuvo disponible en la base de datos. La información recolectada de los 102 participantes sirvió para la descripción de las características de aplicación y lectura de la prueba del PPD, que fueron expresadas en números y sus correspondientes porcentajes.

En la segunda parte se incluyen únicamente los 54 participantes que indican su respuesta de la prueba del PPD en milímetros para poder calcular la asociación entre las características de la técnica del procedimiento de la prueba del PPD y el resultado positivo de esta prueba.

Para el análisis de la asociación entre las características de colocación y de lectura y el resultado del PPD, primero se compararon los porcentajes de cada característica entre

individuos con resultados positivos y negativos por medio de la prueba exacta de Fisher. En cambio, para cálculo de asociación entre las características y el resultado se calcularon OR crudos y ajustados por medio de regresión logística.

En relación a las variables independientes, para el análisis de una buena técnica se decidió no tomar en cuenta las siguientes características: la prueba se aplicó en la cara anterior del antebrazo y la lectura se realizó después de las 48 horas y antes de las 72 horas, ya que de lo contrario todos los participantes tendrían una mala técnica de aplicación y de lectura de la prueba del PPD, lo que impediría encontrar asociaciones que este estudio intenta demostrar. Sin embargo, estas características si se analizarán individualmente en este estudio.

5. Resultados

5.1. Características de la población general

Esta parte está restringida a los 102 participantes, sin importar si estuviera disponible el resultado de la prueba del PPD en la base de datos. De estos, la mayoría de individuos fueron de sexo masculino (68,1%), representando aproximadamente el doble de mujeres. Además, la mayoría de los participantes (83,33%) fueron de cuarto y quinto año de medicina, mientras que una minoría (19,60%) fueron sexto año de la carrera.

5.2. Resultados positivos y negativos de la prueba del PPD

Tabla 3 Resultados positivos en estudiantes de la USFQ según Official American Thoracic Society (corte ≥ 10 mm) N=54

Resultado de PPD	N (%)
+	8 (14,81%)
-	46(85,19%)

Tomando en cuenta el criterio de positividad \geq a 10 mm, el porcentaje de positividad de la prueba de PPD en esta población fue de 14,81% (95% CI: 6,63%-27,1%).

5.3. Características de la técnica de colocación de la prueba del PPD

Tabla 4 Características de la colocación de la prueba del PPD correctamente realizada N=102

Características de la correcta colocación de la prueba del PPD		N (%)
La prueba del PPD se realizó en la cara anterior del antebrazo	Si	97 (95,09%)
	No	5 (4,90%)
Se presentó una pápula	Si	69 (67,64%)
	No	30 (29,41%)

	Sin datos	3 (2,94%)
Salió sangre	Si	40 (39,22%)
	No	62 (60,78%)
Se realizaron múltiples intentos de punción	Si	8 (7,84%)
	No	94 (92,16%)
La jeringuilla que se uso fue delgada con aguja pequeña 1 ml	Si	93 (91,18%)
	No	5 (4,90%)
	Sin datos	4 (3,92%)

La tabla 4 sugiere que de 102 estudiantes de medicina la mayoría (95,09%) se les ha colocado el PPD en el sitio adecuado y que su colocación fue intradérmica. Sin embargo, en aproximadamente un tercio de la población parecería ser que la colocación del PPD no fue intradérmica debido a la falta del apareamiento de la pápula y la salida de sangre.

La siguiente tabla resume que en un poco menos de la mitad (42,16%; 95%IC: 0,32-51,96) de los participantes la técnica de colocación del PPD fue correctamente realizada, tomando en cuenta si se cumplieron todos los parámetros adecuados de colocación de la prueba.

Tabla 5 Resumen de los participantes con técnica de aplicación de la prueba del PPD correctamente realizada y no correctamente realizada N=102

Técnica correctamente realizada	N	%
--	----------	----------

Si	43	42,16%
No	59	57,84%

La tabla 6 muestra que, con una población de 54 participantes, la prevalencia de participantes con buena técnica de colocación (42,59% (IC95%: 29,51-55,77)), es similar a la prevalencia encontrada con 102 participantes (42,16%; 95%IC: 0,32 – 41,96).

Tabla 6 Resumen de los participantes con técnica de aplicación de la prueba del PPD 'correctamente realizada y no correctamente realizada N=54

Técnica correctamente realizada	N	%
Si	23	42,59%
No	31	57,41%

5.4. Características de la lectura de la prueba del PPD

Tabla 7 Características de lectura de la prueba del PPD correctamente realizada N=102

Características de la correcta lectura de la prueba del PPD		N(%)
La lectura se realizó después de las 48 horas y antes de las 72 horas	Si	27 (26,47%)
	No	75 (73,53%)
Palpó el área de induración y señaló el área usando esfero	Si	72 (70,59%)
	No	30 (29,41%)
Uso regla	Si	70 (68,62%)
	No	32 (31,37%)
Midió por dentro del área que estaba roja en la piel	Si	16 (15,69%)
	No	86 (84,31%)

La tabla 7 muestra las características de lectura correctamente realizadas. Llama la atención, que en la mayoría de los participantes (73,52%) no se realizaron la lectura después de las 48 horas y antes de las 72 horas.

Además, 31,37% de los participantes indican que no se utilizó regla para la lectura del resultado de la prueba del PPD, y una gran mayoría (84,31%) reportan que no se midió por dentro del área que estaba roja en la piel, lo que hace suponer que solamente se midió el eritema y no la zona de induración.

Tabla 8 Resumen de participantes con lectura correctamente realizada e incorrectamente realizada N=102

Lectura correctamente realizada	N	%
Si	13	12,74%
No	89	87,25%

La tabla 8 indica que la mayoría de los participantes de un total de 102 (87,25%; 95% IC: 78,1-94,34) tuvieron una mala técnica de lectura de su resultado.

Tabla 9 Resumen de participantes con lectura correctamente realizada e incorrectamente realizada N=54

Lectura correctamente realizada	N	%
Si	8	14,81%
No	46	85,19%

Asimismo, en la tabla 9 con 54 participantes muestra la misma proporción de individuos con una lectura incorrectamente realizada (85,19% 95%IC: 74,51-94,34) que en la tabla anterior con 102 participantes (84,76% 95% IC: 78,1-94,34).

5.5. Antecedentes de vacunación y de posibles contactos con tuberculosis

Tabla 10 Antecedente de contacto con tuberculosis N=102

Antecedente de contacto con tuberculosis		N (%)
Aplicación de la vacuna BCG 3 semanas antes de realizarse la prueba del PPD	Si	6 (5,88%)
	No	95 (93,13%)
	Sin datos	1 (0,98%)
Presencia de cicatriz por Vacuna BCG en hombro izquierdo	Si	77 (75,49%)
	No	24 (23,52%)
	Sin datos	1 (0,98%)
Presencia de familiar con diagnóstico de tuberculosis	Si	3 (2,94%)
	No	99 (97,05%)
Convivencia con individuo diagnosticado de tuberculosis	Si	2 (1,96%)
	No	99 (97,05%)
	Sin datos	1 (0,98%)
Contacto hospitalario con pacientes sintomáticos respiratorios (pacientes diagnosticados o con sospecha de tuberculosis) por más de 3 meses seguidos	Si	37 (36,27%)
	No	61 (59,80%)
	Sin datos	4 (3,92%)
Consumo frecuente de productos lácteos no pasteurizados	Si	26 (25,49%)
	No	75 (73,53%)
	Sin datos	1 (0,98%)
Contacto frecuente con ganado	Si	20 (19,61%)
	No	82 (80,39%)
Toma de medicación como corticoides o inmunosupresores por más de 6 meses	Si	4 (3,92%)
	No	97 (95,09%)
	Sin datos	1 (0,98%)

Aparición de síntomas respiratorios: tos por más de 1 mes, pérdida de peso, sudoración nocturna o fiebre sin explicación	Si No	5 (4,90%) 97 (95,09%)
Estudiante diagnosticado de tuberculosis	Si No	2 (1,96%) 100 (98,04%)

En referencia a la tabla 10, tres cuartas partes de los participantes (75,49%) tuvieron presencia de la cicatriz por la vacuna BCG y 5,88% de los participantes se aplicaron la vacuna 3 semanas antes de realizarse la prueba del PPD.

Por otro lado, aproximadamente un tercio de los participantes reportaron haber tenido contacto hospitalario con un paciente sintomático respiratorio (pacientes diagnosticados o con sospecha de tuberculosis) por más de 3 meses seguidos. Además, una minoría reporta lo siguiente: síntomas respiratorios como tos por más de 1 mes o fiebre sin explicación (4,90%), haber tomado corticoides por más de 6 meses (3,92%), haber tenido un familiar con diagnóstico de tuberculosis (2,94%), convivencia con individuo diagnosticado de tuberculosis (1,96%), y 2 participantes (1,96%; 95%IC 0.2-6.9) afirman haber sido diagnosticados de tuberculosis.

5.6. Asociación entre características de aplicación de la prueba del PPD y su resultado

En esta segunda parte del estudio, el análisis está restringido a los 54 participantes cuyo resultado en milímetros de la prueba del PPD está disponible en la base de datos. Se excluyeron a los demás 48 participantes. De los 54 participantes, la mayoría fueron de sexo femenino

(64,81%), aproximadamente el doble que los hombres, contrario a lo descrito cuando se toma en cuenta los 102 participantes.

Tabla 11 Asociación entre las características de aplicación y el resultado positivo de la prueba del PPD

Criterios para técnica correctamente realizada		PPD (+)	PPD (-)	OR	95% IC	Valor P
La prueba del PPD se realizó en la cara anterior del antebrazo	Si	8(15,68%)	43 (84,31%)	-n/A	-	-
	No	0 (0%)	3 (100%)			
Se presentó una pápula	Si	5(16,12%)	26 (83,87%)	1,28	(0,27-6,013)	0,75
	No	3(13,04%)	20 (86,95%)	1		
Salió sangre	Si 1	4 (50,0%)	17 (36,96%)	1,71	(0,37-7,72)	0,49
	No 2	4(50, 0%)	29 (63,04%)	1		
Se realizaron múltiples intentos de punción	Si	1 (12,5%)	4 (8,33%)	1,5	(0,15-15,46)	0,73
	No	7(87,5%)	42 (91,30%)	1		
La jeringuilla que se uso fue delgada con	Si	8(17,4%)	38 (82,60%)	-n/A-	-	-
	No	0 (0%)	4 (100%)	1		

aguja pequeña
1 ml

La tabla 11 muestra que no existió asociación significativa entre el apareamiento de la pápula (OR 1,28 $P= 0.75$), salida de sangre (OR 1,71 $P= 0.49$), múltiples intentos de punción (OR 1,5 $P=0.73$) y la positividad de la prueba. En las demás características no fue posible calcular sus OR por la falta de disponibilidad de respuestas en la base de datos.

Tabla 12 Resumen de asociación entre las características de técnica correctamente realizada y el resultado positivo de la prueba del PPD

		PPD +	PPD -	OR	95% IC	Valor P
Técnica correctamente realizada	Si	4 (17,39%)	19 (82,60%)	1,42	0,31 – 6,40	0,65
	No	4(12,90%)	27(87,09%)	1		

La tabla 12 demuestra que no existe asociación estadísticamente significativa entre la técnica de colocación y el resultado de la prueba del PPD (OR 1,42 $P= 0,65$). Sin embargo, llama la atención que cuando existe una mala técnica de colocación, el resultado es negativo en 87,09% de participantes.

5.7. Asociación entre características de lectura y resultado PPD

Tabla 13 Asociación entre las características de lectura y el resultado positivo de la prueba del PPD

Criterios para lectura	PPD (+)	PPD (-)	OR	95%IC	Valor P
---------------------------	---------	---------	----	-------	---------

correctamente realizada						
La lectura se realizó después de las 48 horas y antes de las 72 horas	Si	1 (11,11%)	8 (88,88%)	0,68	(0,07 – 6,31)	0,73
	No	7 (15,55%)	38 (84,44%)	1		
Palpó el área de induración y señaló el área usando esfero	Si	5 (13,88%)	31 (86,11%)	0,81	(0,17-3,83)	0,79
	No	3 (16,66%)	15 (83,33%)	1		
Uso regla	Si	6 (15,78%)	32 (84,21%)	1,31	(0,23-7,32)	0,76
	No	2 (12,50%)	14 (87,5%)	1		
Midió por dentro del área que estaba roja en la piel	Si	2 (20%)	8 (80%)	1,58	(0,27-9,32)	0,61
	No	6 (13,63%)	38 (86,36%)	1		

La tabla 13 muestra que no existe asociación estadísticamente significativa entre ninguna de las características de lectura y el resultado de la prueba del PPD.

Tabla 14 Resumen de asociación entre características de lectura y resultados de la prueba del PPD

		PPD +	PPD -	OR	95%IC	Valor P
Lectura correctamente realizada	Si	1 (12,50%)	7 (87,50%)	0,79	0,08 – 7,51	0,84
	No	7 (15,21%)	39 (84,78%)	1		

En referencia a la tabla 14, no existe asociación estadísticamente significativa entre la técnica de la lectura y el resultado del PPD. Sin embargo, llama la atención, que, si la lectura es correctamente realizada, existe menos probabilidad de tener un resultado positivo (OR 0,79 $P= 0,84$). De manera contraria, cuando la lectura está incorrectamente realizada existe alta prevalencia de un resultado negativo en 84,78% de la población.

5.8. Asociación entre el antecedente de tuberculosis y el resultado PPD

Tabla 15 Asociación entre los antecedentes de tuberculosis y el resultado positivo de la prueba del PPD

Antecedente de tuberculosis		PPD (+)	PPD (-)	OR	95% IC	Valor P
Aplicación de la vacuna BCG 3 semanas antes de realizarse la prueba del PPD	Si	0 (0%)	2 (100%)	-n.A-	-	-
	No	8 (15,38%)	4 (84,61%)			
Presencia de cicatriz por vacuna BCG en hombro izquierdo	Si	7 (17,94%)	32(82,05%)	2,84	(0,32-25,46)	0,35
	No	1 (7,14%)	13 (92,85%)	1		
Presencia de familiar con diagnóstico de tuberculosis	Si	1 (50%)	1 (50%)	6,42	(0,36-114,97)	0,21
	No	7 (13,46%)	45 (86,54%)	1		

Convivencia con individuo diagnosticado de tuberculosis	Si	1 (100%)	0 (0%)	-n/A-	-	-
	No	7 (13,46%)	45(86,53%)			
Contacto hospitalario con pacientes sintomáticos respiratorios (pacientes diagnosticados o con sospecha de tuberculosis) por más de 3 meses seguidos	Si	1 (4,54%)	22(95,45%)	0,14	(0,36-114,97)	0,08
	No	7 (24,13%)	22 (75,86%)	1		
Consumo frecuente de productos lácteos no pasteurizados	Si	2 (14,28%)	12 (85,71%)	0,944	0,17-5,33	0,94
	No	6 (15%)	34 (85%)	1		
Contacto frecuente con ganado	Si	1 (6,69%)	12 (92,31%)	0,4	0,05-3,6	0,42
	No	7 (17,07%)	34(82, 92%)			
Toma de medicación como corticoides o inmunosupresores por más de 6 meses	Si	0 (0%)	2 (100%)	-n/A-	-	-
	No	8 (15,38%)	44 (84, 61%)			
Aparición de síntomas respiratorios: tos por más de 1 mes, pérdida de peso o	Si	0 (0%)	3 (100%)	-n/A-	-	-
	No	9 (15,68%)	43 (84,31%)			

sudoración
nocturna, o
fiebre sin
explicación

Estudiante diagnosticado de tuberculosis	Si No	0 8(14,81%)	0 46 (85,18%)	-n/A-	-	-
--	----------	----------------	------------------	-------	---	---

La tabla 15 muestra que en esta población de estudio no existe asociación significativa entre tener la cicatriz de la vacuna BCG (OR 2,84 $P=0,35$), presencia de familiar con diagnóstico de tuberculosis (OR 6,42 $P=0,21$), contacto hospitalario con pacientes sintomáticos respiratorios (pacientes diagnosticados o con sospecha de tuberculosis) por más de 3 meses seguidos (OR 0,14 $P=0,08$), consumo frecuente de productos lácteos (OR 0,94 $P=0,94$), contacto frecuente con ganado (OR 0,4 $P=0,42$), y la positividad de la prueba. En las demás características no fue posible calcular sus OR por la falta de disponibilidad de respuestas en la base de datos.

5.9. Asociación multivariada entre la técnica de aplicación y la lectura de la prueba del PPD con la positividad de la prueba

La asociación entre técnica de aplicación y de lectura de la prueba del PPD y la positividad de la prueba es ajustada por el año de medicina, por haber recibido la vacuna BCG al nacimiento y por haber realizado prácticas clínicas en donde se ha tenido contacto directo con pacientes sintomáticos. Con este ajuste no hubo un cambio estadísticamente significativo en la asociación entre la técnica de aplicación (OR1,12 95% IC: 0,19-6,44 $P=0,13$) y el

resultado del PPD. Asimismo, en relación a la técnica de lectura, de igual manera no hubo un cambio estadísticamente significativo (OR1,53 95% IC: 0,12- 18,78 P=0,74).

Sin embargo, un hallazgo no planificado de este estudio fue el hecho de que existe evidencia estadística de que a medida que los estudiantes avanzan en años en su carrera, la técnica correcta y la lectura correcta de aplicación se asocia con un incremento de probabilidad de un resultado positivo del PPD.

El cursar 6to año de medicina incrementa estadísticamente 11 veces (OR 11,88 95% IC 1,01 – 138,87 P=0,05) la probabilidad de tener un resultado positivo del PPD en comparación con estudiantes de 4to curso, después de ajustar por una técnica de lectura correcta. De igual forma, se incrementa estadísticamente en 17 veces (OR 17,08 95% IC 1,30 – 223,31, P= 0,03) la probabilidad de tener PPD positivo en comparación con estudiantes de 4to curso, después de ajustar por una técnica correcta de aplicación.

6. Discusión

Las características técnicas de colocación y lectura correctamente realizadas son importantes como parte de una evaluación general del contacto con *Mycobacterium tuberculosis*, de forma particular en estudiantes de medicina. Los estudiantes de medicina se realizan este examen en su etapa preclínica, ya que más adelante en su carrera, tendrán mayor contacto hospitalario y así mayor riesgo de infectarse con el bacilo *M. tuberculosis*. De modo que, realizarse la prueba del PPD en la etapa preclínica, y su repetición en la etapa clínica,

proporcionará información importante sobre los riesgos de infección (Alonso et al., 2018) y ayudará a la prevención de nuevos casos de tuberculosis al mismo tiempo. En este contexto, es muy importante medir la respuesta inmunológica al PPD, expresada en milímetros, lo más exacta posible.

Varios estudios concuerdan que además de sensibilización a micobacterias tuberculosas y no tuberculosas, uno de los factores más influyentes en el resultado de la prueba del PPD es la correcta colocación y la lectura de esta (Goldstein, 2002; González-Martin, 2014; Hohmuth BA 2018; Official American Thoracic Society, 2018), especialmente, cuando se trata de medir el área de la induración ya que está ligada a gran variabilidad de lectura, de modo que el personal de salud requiere ser entrenado (Goldstein, 2002).

Con respecto a la sensibilidad de la prueba, en una revisión sistemática, en la que se incluyeron 24 artículos desde 2005 al 2014, se concluyó que a pesar de que otras pruebas como el QuantiFERON pueden eliminar estas limitaciones operador dependientes, así como también el inconveniente de que el paciente tenga que retornar para la lectura de su resultado, la prueba del PPD sigue siendo la prueba con mayor sensibilidad por lo que se sigue recomendando su aplicación (Mohammed, A 2018). La revisión sistemática destaca un estudio en India con una muestra de 470 participantes, en el cual se encontró que la prueba del PPD tiene mayor sensibilidad en comparación al examen serológico (94,3% vs 65,32% $p=0,04$) (Singh et al, 2012).

Adicionalmente, con respecto a costo-eficiencia, se destaca un análisis económico en Brasil, el cual examinó el costo efectividad del QuantiFERON en comparación a la prueba del PPD, antes de incorporar al QuantiFERON en el sistema de salud. Se encontró que las dos pruebas tienen la misma efectividad, sin embargo, el costo del QuantiFERON muestra ser más

alto (Prueba del PPD con un costo de US\$ 105,096 vs QuantiFERON con un costo de US\$121,054) (Steffen et al, 2013).

De esta manera, es importante que la prueba para la detección de la infección latente de tuberculosis sea accesible. Especialmente, en países en desarrollo y con alta prevalencia de esta enfermedad, más aún en individuos relacionados con la salud. Por lo que, la prueba de tuberculina sigue siendo relevante (Steffen et al, 2013).

El objetivo de este estudio fue evaluar la influencia de las características de la técnica de aplicación y de la lectura de la prueba del PPD en los resultados de esta prueba por medio de un estudio observacional transversal, cuya población son los estudiantes de medicina de cuarto, quinto y sexto año de la USFQ que se realizaron esta prueba como requisito para ingresar a cuarto año de la carrera.

Los resultados de este estudio consistieron en que la mayoría de estudiantes de medicina no tuvieron una correcta aplicación del PPD (57,41%), ni una correcta lectura (87,09%) de su resultado. Además, el estudio no encontró asociación significativa entre las características de técnica de aplicación (OR 1,42 $P=0,65$) y lectura de la prueba del PPD (OR 0,79 $P=0,84$) con el resultado de la prueba.

En relación a la técnica de colocación, este estudio encontró que más de la mitad de los participantes reportaron una mala técnica de colocación del PPD (57,41%). De forma similar, un estudio de cohorte retrospectivo reciente en Estados Unidos (Singh et al. 2012) analizó 78,088 pacientes entre el año 2011 y 2015, en quienes se utilizó la prueba del PPD para identificar a aquellos con infección latente por tuberculosis, antes de iniciar la terapia inhibidora de factor de necrosis tumoral, como recomendado en el Colegio Americano de Reumatología (Nivel de Evidencia B) (Singh et al. 2012). El resultado del screening no fue confiable en el período de *pre drug washout* a los 6 meses en 57,3% de los pacientes, y a los

12 meses en 59,3%, debido a una mala técnica de aplicación y lectura de la prueba del PPD, por lo que el estudio sugiere la utilización del examen serológico QuantiFERON en vez de, o junto a la prueba del PPD (Ladak, 2018). Los autores encontraron, similar a nuestro estudio, la técnica de aplicación y lectura incorrectamente realizada de la prueba del PPD a través de una base de datos, en la que se recolectó la información de la aplicación y lectura del PPD que reportaron los pacientes (Ladak, 2018).

A pesar de ser un estudio que abarca un tema diferente, este estudio dio gran importancia a la prueba de la tuberculina, ya que el riesgo de infección latente está incrementado en estos pacientes y el screening pertenece al protocolo para poder iniciar el tratamiento (Singh et Al. 2012). Las poblaciones entre el estudio mencionado y nuestro estudio son diferentes, ya que los 78,088 pacientes utilizaban medicamentos biológicos antes de realizarse la prueba del PPD (Ladak, 2018), mientras que nuestro estudio incluye a estudiantes de medicina sanos. Pese a la diferencia de las poblaciones, la población utilizada en el estudio de Estados Unidos es bastante grande, e interesantemente, sus resultados fueron similar a la de nuestro estudio que tiene una pequeña población.

En relación a la asociación de la técnica de aplicación de la prueba del PPD y su resultado reportado en este estudio, se encontró que 42,59% (95%IC 29,83-55,17) de la población del estudio tuvo una aplicación incorrecta. Estos participantes reportan salida de sangre y ausencia de una pápula. Con el apareamiento de la pápula incrementa la probabilidad de que el resultado sea positivo (OR 1,28, 95% IC 0,27 – 6,013, $P=0.75$). La prueba del PPD se aplica de manera intradérmica, por lo cual debe aparecer una pápula, y no debe salir sangre. La inoculación intradérmica permite la aparición de un área de induración en la piel, que refleja la respuesta de las células T CD4+ sensibilizados a los antígenos inoculados (Mandell, 2012).

Por otro lado, en relación a la técnica de la lectura del resultado de la prueba del PPD, se destaca una revisión sistemática realizada por autores de University of British Columbia, que incluyó a 51 estudios y fue realizada de acuerdo a las guías PRISMA. Este estudio evaluó el uso de la prueba del PPD y el CuantiFERON para el diagnóstico de infección latente de tuberculosis en inmigrantes de países con alta prevalencia de esta enfermedad que actualmente residen en países con baja prevalencia de la misma, en términos de tratamiento de infección latente. Dado que no existe un Gold Estándar para la detección de infección latente, los autores eligieron sus estudios en base a la versión modificada de *SIGN Methodology Checklist for Studies of Diagnostic Accuracy* (Campbell, 2015). Además, eligieron estudios que reportan la lectura de entre las 48h y 72h posteriores de haber colocado el PPD y cuyo resultado fue positivo cuando la induración tuvo un diámetro $\geq 10\text{mm}$ (Campbell, 2015). En esta revisión, los autores indicaron que, con una buena lectura del resultado, la prevalencia de resultados positivos de infección latente incrementa significativamente con la prueba de la tuberculina en comparación al examen serológico QuantiFERON. En este contexto, 54,9% de los 9349 inmigrantes con un PPD positivo fueron recomendados de iniciar tratamiento de infección latente en comparación a 43,1% de 186 inmigrantes que utilizaron el examen QuantiFERON y tuvieron un resultado positivo ($P < 0.0001$) (Campbell, 2015). Nuestro estudio no fue realizado con el objetivo de recomendar un tratamiento a infección latente, como lo hace este estudio, pero llama la atención, que la sensibilidad de la prueba de tuberculina es superior a la del QuantiFERON cuando la lectura es correctamente realizada.

Asimismo, en un estudio multivariado en México evaluó la mejor técnica de la lectura en relación al resultado de la prueba del PPD (Mendoza, 2013). Este estudio incluyó 767 medidas de resultados de hipersensibilidad al PPD, el estudio analizó la variabilidad entre los diferentes tiempos de lectura: 48h, 72h, 96h, y el método de medición del resultado: palpación y regla, palpación y Vernier, Esfero y Vernier, Esfero y regla, al mismo tiempo (Mendoza, 2013).

Lamentablemente, no existe un Gold Estándar para detectar infección latente de tuberculosis, por lo que el resultado de la prueba del PPD en el estudio mexicano se definió como positivo cuando $\geq 75\%$ de las medidas fueron positivas, es decir ≥ 10 milímetros (Mendoza, 2013). Los autores concluyeron que a las 72 horas de haber colocado el PPD y usando al método esfero y regla para la lectura de la induración en milímetros, se obtuvo el menor número de resultados falsos positivos y la menor variabilidad ($p < 0,001$) (Mendoza, 2013).

El estudio mexicano resalta la importancia de la técnica de la lectura con procedimientos simples como el uso de regla y esfero y aunque nuestro estudio no puede indicar qué resultados son falsos positivos o negativos, llama la atención que el error más frecuente que reportan las participantes de nuestro estudio radica en la correcta lectura de la induración (85,19% de participantes tuvieron una mala lectura, 95% IC 74,51 – 94,34), que sugiere alta prevalencia de resultados erróneos. La mayoría de participantes de nuestro estudio (83,80%) reportan que el personal no ha medido la induración por dentro del área que estaba roja en la piel y aproximadamente un tercio de la población del estudio indica que el personal no utilizó una regla o no utilizó un esfero para medir el área de induración. Además, 77,45 % de los participantes no acuden a la lectura a tiempo, lo cual es muy importante, ya que el pico de induración que refleja la reacción inmunológica al PPD aparece entre las 48h y 72h posteriores a la colocación del PPD.

En general, a partir de los estudios mencionados y de nuestro análisis, se puede decir que una mala técnica y mala lectura aumenta la prevalencia de resultados negativos (Goldstein, 2002; Campbell, 2015; Ladak, 2018; Mohammed, 2018; Singh et al. 2012). En nuestro estudio, con respecto a la técnica de aplicación se encontró que aunque no estadísticamente significativo, hubo una mayor prevalencia de resultados negativos cuando la técnica fue incorrectamente realizada (87,09%, comparado con 82,60% cuando la técnica de aplicación es

correcta, OR 1,42 P= 0,65) y con respecto la técnica de la lectura de la prueba del PPD, se encontró que cuando la técnica de lectura es incorrectamente realizada existe mayor probabilidad de tener resultados negativos (84,78%, comparado con 87,50% cuando la lectura es correcta, OR 79 P=0,84).

Por lo contrario, en relación a los resultados positivos, este estudio encontró que, aunque no estadísticamente significativo, la mala técnica de lectura disminuye la probabilidad de tener una prueba PPD positiva (15,21% en comparación con 12,50% cuando la lectura es correctamente realizada, OR 0,79 95%IC:0.84-7.51) y la mala técnica de aplicación tiende a incrementar la probabilidad de tener un resultado positivo (12.90%, en comparación a 17,39% cuando la técnica es correctamente realizada, OR 1,42 95%IC: 0,31-6,40).

Finalmente, reportamos un hallazgo que no fue parte de nuestros objetivos originales de investigación. Luego de ajustar la asociación entre un buen procedimiento de PPD y la positividad de la prueba, se encontró que existe una mayor probabilidad de un resultado positivo a medida que los estudiantes avanzan con su carrera. Este hallazgo fue estadísticamente significativo en los participantes de 6to año de medicina, independientemente de la técnica de aplicación correctamente realizada (OR 17,08 95% IC 1,30 – 223,31, $P= 0,03$), como en la lectura correctamente realizada (OR 11,88 95% IC 1.01 – 138.87 $P=0.05$). Esto concuerda con varios estudios que establecen que a mayor contacto hospitalario, es decir, a mayor exposición a *Mycobacterium tuberculosis*, mayor probabilidad de infectarse (González Martin, J, 2010; Alonso et al., 2018; Alian et al. 2018; Hohmuth BA, 2018; Official American Thoracic Society, 2018). Lo cual refuerza la importancia de este estudio, ya que es necesario tener un resultado de base para poder comparar los resultados, especialmente en los individuos relacionados a la salud (Hohmuth BA, 2018).

Una de las fortalezas del presente estudio es que es uno de los pocos estudios que intentó encontrar una asociación entre las características de la técnica y de la lectura con el resultado positivo de la prueba del PPD. Por otro lado, el hecho que ninguno de los resultados fue estadísticamente significativo, puede estar en relación con un tamaño de muestra insuficiente de este estudio. En total, reclutamos a 102 participantes, pero casi la mitad de ellos no pudieron indicar los resultados de su prueba de PPD en milímetros, lo que resultó en un tamaño reducido de muestra de 54 participantes el análisis de las asociaciones que este estudio intentaba medir. Sin embargo, en la primera parte del estudio, encontramos que la prevalencia de cada característica de la técnica de colocación y lectura fue similar en la muestra reducida de 54 y la muestra completa de 102 participantes, lo que sugiere que no hay diferencia sustancial entre las dos poblaciones, y que por tanto las asociaciones obtenidas en este estudio podrían estar mínimamente influenciadas por sesgo de selección.

Adicionalmente, este estudio puede estar sujeto a un sesgo de recuerdo, ya que los datos que constan en la base de datos fueron obtenidos de estudiantes cuarto, quinto y sexto año de medicina. Especialmente, los participantes de los 2 últimos años, es probable que no recuerden con exactitud la forma en la que el personal ejecutó y leyó la prueba.

De todos modos, este estudio recomienda seguir las características correctas tanto de técnica de aplicación como de lectura, como establece la guía de la Sociedad Americana Torácica, para poder obtener un resultado certero. Por otro lado, llama la atención que la mayoría de participantes de un total de 102 (99,02%) se realizaron la prueba del PPD en establecimientos privados, y apenas 1 participante (0,98%) obtuvo la prueba del PPD en un centro de salud del ministerio de salud pública, lo que no permitió evaluar o hacer un análisis por el tipo de centro.

En la guía de práctica clínica de la tuberculosis, se encuentra como recomendación C realizar la prueba de tuberculina en trabajadores relacionados con la salud, antes del ingreso laboral y no menciona el uso de la misma para estudiantes de carreras de la salud (GPC Tuberculosis, 2018). Dada la información encontrada y la gran utilidad de la prueba, este estudio recomienda la implementación de la prueba de tuberculina para los estudiantes de carreras de salud, antes de ingresar a su fase clínica. Además, se recomienda un mejor entrenamiento del personal, que implique enseñar la técnica y lectura correcta de la prueba del PPD, y también acciones a tomar cuando se comete un error. Por otro lado, podría sugerirse la evaluación de la utilidad de otras pruebas como el QuantiFeron junto al PPD, especialmente en la población relacionada con el área de salud.

7. Conclusiones

En conclusión, el presente estudio no encontró ninguna relación estadísticamente significativa entre la técnica de aplicación de la prueba del PPD y su lectura con respecto al resultado de esta prueba en los estudiantes de medicina de cuarto, quinto, y sexto año, que se realizaron esta prueba antes de entrar a cuarto año. Sin embargo, el estudio encontró que los estudiantes reportan en un 54% no se les aplicó de manera correcta el PPD y la lectura fue incorrecta en 87,09% de los casos, lo que reforzaría la iniciativa para evaluar el procedimiento de la prueba del PPD que se realizan en las instituciones privadas.

8. Referencias bibliográficas

Alian, S., Dadashi, A., Najafi, N., Alikhani, A., Davoudi, A., Moosazadeh, M., & Ahangarkani, F. (2016). Evaluation of Tuberculin Skin Test (TST) in Medical Students in Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran. *Global Journal of Health Science*, 9(5), 274. doi: 10.5539/gjhs.v9n5p274

Alonso, B., Padilla, M., Perez, G., Gonzalez, T., Moreno, C., & Cortes, A. et al. (2018). Reactividad al PPD en estudiantes de ciencias biomédicas de la Universidad Autónoma de Aguascalientes, México, 2005. Retrieved from <http://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=25482>

Andrews, J., Nonunary, F., Walensky, R., Cerda, R., Losina, E., & Horsburgh, C. (2012). Risk of Progression to Active Tuberculosis Following Reinfection With Mycobacterium tuberculosis. *Clinical Infectious Diseases*, 54(6), 784-791. doi: 10.1093/cid/cir951

Broekmans, J. (2007). Reichman and Hershfield's tuberculosis: a comprehensive, international approach, third edition, parts A and B. -PubMed- NCBI Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2636667/>

Campbell, J., Krot, K. and Elwood, K. (2015) A Systematic Review on TST and IGRA Tests used for Diagnosis of LTBI in Immigrants. – PubMed- NCBI Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25579159>

Goldstein, E., Lee, E. and Holzman, R. (2002). *Evolution and Current Use of the Tuberculin Test*. Retrieved from Clinical Infectious Diseases.

GPC Tuberculosis (2018) Prevención, diagnóstico, tratamiento y control de la tuberculosis. Guía de práctica clínica, segunda edición 2018. Ministerio de Salud Pública.

González-Martin, J. (2014). Microbiología de la tuberculosis. *Seminarios De La Fundación Española De Reumatología*, 15(1), 25-33. doi: 10.1016/j.semreu.2014.01.001

Hohmuth BA, e. (2018). Latent tuberculosis infection: risks to health care students at a hospital in Lima, Peru. - PubMed - NCBI. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17044209>

Horsburgh, C., & Rubin, E. (2011). Latent Tuberculosis Infection in the United States. *New England Journal Of Medicine*, 364(15), 1441-1448. doi: 10.1056/nejmcp1005750

Ladak K, Pan TJ, MacLean C (2018) Screening for tuberculosis before tnf inhibitor therapy remains suboptimal: a multi-specialty, real world, nationwide experience in the united states. Retrieved from: *Annals of the Rheumatic Diseases* 2018;77:836.

Mandell, G., Douglas, R., Bennett, J., & Dolin, R. (2012). *Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases* (p. 250). New York: Elsevier/Churchill Livingstone.

Mascareñas de los Santos, A., Castillo Bejarano, & J., de la O Cavazos (2018). Perfil clínico y epidemiológico del PPD en residentes de pediatría de un hospital universitario del noreste de México. <http://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=75088>

Mitchell, C. (2018). Pese a los avances, la tuberculosis aún es la segunda causa de muerte por enfermedad infecciosa en las Américas | PAHO WHO. Retrieved from http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=6532:2012-pese-avances-tuberculosis-segunda-causa-muerte-enfermedad-infecciosa-americas&catid=1443:web-bulletins&Itemid=135&lang=pt

Mohammed, A. (2018) Tuberculosis Contact Tracing in Low and Middle Income Countries: A systematic Review. Retrieved from: International Journal of Public Health Research. Vol 8 No1 2018, pp (924-932)

Morán-Mendoza, O., Tello-Zavala, M. and Rivera-Camarillo. M (2013) Comparison of different methods and times for reading the tuberculin skin test. *The Union. INT J TUBERC LUNG DIS* 17(10): 1273 – 1278. <http://dx.doi.org/10.5588/ijtld.13.0147>

Nayak, S., & Acharjya, B. (2012). Mantoux test and its interpretation. *Indian Dermatology Online Journal*, 3(1), 2. doi: 10.4103/2229-5178.93479

Official American Thoracic Society. (2018). Retrieved from <https://www.thoracic.org/statements/resources/tb-opi/diagnosis-of-tuberculosis-in-adults-and-children.PDF>

Piñeiro, Perez, R., & Chilleruelo, Ortega, M. (2010). Indicaciones e Interpretaciones de la lectura Mantoux. *Hospital Universitario Puerta De Hierro Majadahonda*.

Rothel, J., Andersen, P. (2005) Mycobacterium tuberculosis infections: is the demise of the Mantoux test imminent? *Future Drugs*. Recuperado de Future Drugs 6 de julio 2018.

Tuberculosis (TB). (2018). Retrieved from <http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis>.

Singh, J. A., Furst, D. E., Bharat, A., Curtis, J. R., Kavanaugh, A. F., Kremer, J. M., Saag, K. G. (2012). 2012 Update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care & Research*, 64(5), 625-639. doi:10.1002/acr.21641

Singh S, Singh J, Kumar S, Gopinath K, Balooni V, et al. (2012) Poor Performance of Serological Tests in the Diagnosis of Pulmonary Tuberculosis: Evidence from a Contact Tracing Field Study. *PLoS ONE* 7(7): e40213. doi:10.1371/journal.pone.0040213

Steffen, R. E., Caetano, R., Pinto, M., Chaves, D., Ferrari, R., Bastos, M., Trajman, A. (2013). Cost-Effectiveness of Quantiferon®-TB Gold-In-Tube Versus Tuberculin Skin Testing for Contact Screening and Treatment of Latent Tuberculosis Infection in Brazil. *PLoS ONE*,8(4). doi:10.1371/journal.pone.0059546

Uden, L., Barber, E., Ford, N., & Cooke, G. (2017). Risk of Tuberculosis Infection and Disease for Health Care Workers: An Updated Meta-Analysis. *Open Forum Infectious Diseases*, 4(3), 1,3,4,5. doi: 10.1093/ofid/ofx137

World Health Organization. (2018). *GLOBAL TUBERCULOSIS REPORT 2017* (pp. 4, 5). Geneva. Retrieved from http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/