

# UNIVERSIDAD DE GUADALAJARA

FACULTAD DE CIENCIAS



EVALUACION ESTADISTICA DE LAS TECNICAS DE SERODIAGNOSTICO DE  
TUBERCULOSIS PULMONAR ACTIVA POR EL MODELO DEL VALOR PREDICTIVO

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE  
LICENCIADO EN BIOLOGIA  
P R E S E N T A

JOEL ENRIQUE TLACUILO PARRA

GUADALAJARA, JAL.

SEPTIEMBRE DE 1988

## AGRADECIMIENTOS.

A DIOS

por todo lo concedido.

A MIS PADRES

por la guía que han  
sido para mí y por el em-  
peño en lograr a uno más de  
sus hijos.

A MIS HERMANAS

por su apoyo y comprensión  
al saber soportarme.

ALBERTO, ELIZABETH y MARIO

por el ejemplo que son para  
mí.

AL DR. ADRIAN DANERI N.

por su gran amistad y su in-  
apreciable ayuda, sin la cual  
este trabajo no hubiera sido  
posible.

A MIS MAESTROS

por ayudar en mi  
formación académica y  
personal.

A TODOS MIS AMIGOS

por haber compartido conmigo  
momentos agradables y tristes  
teniendo como vínculo la

A M I S T A D.

y a todas aquellas personas que  
directa o indirectamente colabo-  
raron en la realización de este  
trabajo y por falta de espacio  
no puedo mencionarlas.

## INDICE

	PAG.
1. INTRODUCCION.	1
2. ANTECEDENTES.	4
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.	11
4. HIPOTESIS.	11
5. OBJETIVOS.	12
6. MATERIAL Y METODOS.	13
7. RESULTADOS.	19
8. DISCUCION.	25
9. CONCLUSIONES.	34
10. ANEXOS.	35
11. BIBLIOGRAFIA.	42

'EVALUACION ESTADISTICA DE LAS TECNICAS DE  
SERODIAGNOSTICO DE TUBERCULOSIS PULMONAR ACTIVA POR EL  
MODELO DEL VALOR PREDICTIVO\*.

1. INTRODUCCION.-----

La Tuberculosis es una enfermedad contagiosa de distribución mundial causada por Mycobacterium tuberculosis y en menor grado por otras mycobacterias.

Los pulmones son los órganos blanco más frecuentemente afectados, sin embargo se pueden involucrar otros tejidos, o presentarse en forma sistémica.

Esta afección presenta una alta tasa de mortalidad, sobre todo en los países en vías de desarrollo, dentro de los cuales se encuentra México (1,65,69,70). Este padecimiento es trascendente, representa un importante problema socio-económico pues afecta al individuo en la época más productiva de la vida (70).

La O.M.S. en 1982 reportó que se detectaron entre 7 y 10 millones de casos nuevos y cerca de 3 millones de muertes al año causadas por la tuberculosis a nivel mundial (2). Actualmente se estima una Prevalencia en el mundo de 30 millones de casos (70). En nuestro país

ci bien la mortalidad ha disminuido, la morbilidad continua siendo elevada, esto no es sino el reflejo del deterioro socio-económico que vive una parte de la población que sigue sufriendo de la llamada "Patología de la pobreza" (69). El IMSS en 1983 reportó 9,375 casos dentro de sus derechohabientes (57). En el Edo. de Jalisco en el año de 1981 se registraron 263 defunciones por esta enfermedad (71), y para 1983 los Hospitales Civiles de Guadalajara y Zapopan reportaron 218 casos dentro de los cuales hubo 34 defunciones (71).

Debido a que la tuberculosis primaria en la mayor parte de los casos es un proceso silente, y como sus signos y síntomas clínicos iniciales son inespecíficos, se dificulta su diagnóstico. Por tal motivo se emplean procedimientos de Laboratorio para la identificación y aislamiento del agente etiológico; además se utilizan otros exámenes de gabinete y pruebas especializadas como las inmunológicas.

El pronóstico de esta enfermedad es más favorable en las etapas tempranas de su desarrollo (1,33). Sin embargo, el reconocimiento precoz de esta patología se dificulta debido al lento crecimiento en los medios de cultivo y a la ausencia del bacilo en las muestras estudiadas.

Por este motivo se han implementado técnicas de laboratorio, con la finalidad de reconocer Anticuerpos contra el microorganismo o Antígenos del mismo.

Las pruebas diagnósticas que se usan para este fin son: Aglutinación de Mycobacterium spp, Tec. de Antígeno Soluble-Anticuerpo Fluorescente, Hemaglutinación, Contra- Inmuno-Electroforesis, Radio-Inmuno-Ensayo, Ensayo Inmunológico Captura de Antígeno, Ensayo Inmuno-Enzimático y Consumo de Antigammaglobulina.

Se desconoce cual de estas técnicas es la más adecuada para el diagnóstico de la Tuberculosis.

En el presente trabajo se realizó un análisis de los diferentes técnicas de serodiagnóstico para la tuberculosis pulmonar activa, utilizando el Modelo del Valor Predictivo (53,56), para definir la más eficiente.

## 2. ANTECEDENTES.-----

La Tuberculosis (Tb) es una enfermedad infecciosa de amplia distribución. En los humanos los principales agentes etiológicos son las especies tuberculosis y bovis del genero Mycobacterium, aunque también se han aislado Kanssasi y avium-intracellulare.

Los pulmones son los órganos más frecuentemente afectados, pero también puede localizarse en riñones, huesos, ganglios linfáticos, meninges o puede diseminarse por todo el organismo. La tuberculosis puede presentarse en forma aguda o crónica y es causada por la interacción de la mycobacteria y la respuesta del huésped.

Las manifestaciones clínicas se pueden presentar en un período corto después del primer contacto, o en el transcurso de meses o décadas de latencia (1).

La fisiopatología de la tuberculosis comienza con el depósito de una microgota infectante en el alveolo pulmonar. El desarrollo de la lesión depende de la integridad y virulencia del bacilo y de la capacidad del mismo para crecer intracelularmente y por otro lado de la respuesta del macrófago para inhibir su crecimiento. De los macrófagos sanguíneos depende fundamentalmente el

destino posterior de la lesión (4,52). Una reacción de hipersensibilidad que acompaña a esta enfermedad es la prueba positiva a la tuberculina (PPD), cuando el bacilo se ha multiplicado lo suficiente para aportar una carga antigénica sensibilizante. Esto ocurre aproximadamente un mes después de la infección, cuando el paciente presenta una bronconeumonía inespecífica. Los bacilos de la Tb localizados en el foco primario son drenados a los ganglios linfáticos regionales donde se constituye el Complejo Primario o de Ghon.

En la mayor parte de los casos la lesión inicial tiende a la curación formándose un granuloma, que permanece estable y puede llegar a calcificarse (sin manifestar la enfermedad). Sin embargo dependiendo de la interacción entre el huésped y el agente, la bronconeumonía puede progresar hacia la enfermedad clínica localizada en el pulmón, en otros órganos o diseminarse por vía hematogena (7-15).

Recientemente algunos autores han propuesto un espectro inmune amplio de respuesta a la tuberculosis humana (49-51,55). En donde se observan 2 polos, uno Reactivo (RR) y el otro extremo el No-Reactivo (UU) y entre ellos dos formas intermedias.



ESPECTRO INMUNE DE LA TUBERCULOSIS HUMANA

		RR	RI	UI	UU
+++++					
Prueba	Reacción retardada	100	30	5	--
Diérmica	típica (%)				
a	Reacción temprana (%)	--	13	15	--
PPD	Reacción mixta (%)	--	57	80	--
Inhibición Migración de Leucocitos					
		+++	++	*--	---
Ac humorales anti-PPD (%)					
		5	70	98	100
Mycobacterias					
	En Esputo	---	---	++	+++
	En Tejidos	---	+-	+++	+++
Cambios Inmunol. en Nodulo Linfático					
	Centros germinales y cels. plasmáticas	++	++	+++	++
	Area paracortical	+++	++	+-	---
Respuesta a la Quimio-terapia					
		100	90	33	0
-----					
RR - GPO. REACTIVO		RI-GPO. REACTIVO INTERMEDIO			
UU - GPO.NO-REACTIVO		UI- GPO. NO-REACTIVO INTERMEDIO.			
+++++					

La clasificación de estos grupos se obtiene en base a datos clínicos, bacteriológicos, histológicos e inmunológicos (54).

Los grupos de pacientes reactivos (RR y RI) presentan una buena y moderada respuesta inmune celular respectivamente y además la respuesta al tratamiento anti-fímico es satisfactoria. En cambio la formación de anticuerpos contra el microorganismo es pobre, lo que motiva el problema de detección con técnicas de serodiagnóstico.

En el otro extremo observamos que los grupos de pacientes No-Reactivos (UU y UI) si presentan títulos altos de Anticuerpos pero una deficiente inmunidad celular que se correlaciona con una mala respuesta a la terapia , que por lo tanto ,los hace el objetivo principal de los Métodos de Serodiagnóstico de la Tuberculosis, debido a que con estos se obtienen resultados a corto plazo en beneficio de este grupo de pacientes, pues la Tuberculosis tiene una mejor prognosis entre más temprano se detecta.

Debido a que la tuberculosis generalmente tiene un curso insidioso en muchas ocasiones no se diagnostica en forma temprana (1,6-9).

El diagnóstico de esta enfermedad tradicionalmente se ha hecho en base a datos radiológicos, bacteriológicos y clínicos (1,25,64-66).

La prueba dérmica a la tuberculina (PPD), es un método frecuentemente usado para el diagnóstico de la infección con M. tuberculosis. El medio definitivo para establecer el diagnóstico de la tuberculosis es el cultivo de el agente causal.

No obstante estas pruebas presentan algunas dificultades:

La prueba a PPD no induce reacción hasta 2 a 8 semanas posteriores a la infección y no siempre es positivo en todos los pacientes (65,67), la reactividad puede decrecer (anergia) (68) con la edad, enfermedad severa o febril, o terapia inmunosupresora (10); además puede ocurrir falsos positivos en pacientes con infecciones por mycobacterias atípicas (11). La utilidad de la prueba dérmica se complica posteriormente por el llamado 'Fenómeno de Reforzamiento' visto en pacientes que son inicialmente negativos pero se vuelven positivos dentro de un período relativamente corto (5,15,67).

Una desventaja de los métodos bacteriológicos es de que no siempre se obtienen resultados al primer intento, y el lento crecimiento de las mycobacterias (5,12,15).

Por su parte el método radiológico solo puede ser utilizado como evidencia presuntiva, pero no aporta

La 19, 68 y 10 son la misma

ninguna característica sobre el agente causal de la lesión observada en la placa.

En base a lo anterior se han estado desarrollando técnicas de serodiagnóstico de tuberculosis, que permitan establecer un diagnóstico temprano (5,15). Así se han utilizado (16): la aglutinación bacilar (17), la Fijación de Complemento (18), la Hemoaglutinación (19), la Doble Difusión (20), el Consumo de Anti-gammaglobulina (21), la Aglutinación de latex (22), el Anticuerpo fluorescente con antígeno soluble (23), los Anticuerpos fluorescentes (24), el Radioinmunoensayo en fase sólida (25) y el Ensayo Inmunoenzimático (26). En todas estas pruebas los resultados se obtienen en un lapso de tiempo corto.

Las pruebas de serodiagnóstico para la tuberculosis pulmonar activa son de gran ayuda en especial en (27):

1.- En el diagnóstico diferencial de ciertos pacientes con enfermedades que mimetizan a la Tb como son: Carcinoma pulmonar (1), Neumoconiosis (1), Bronquiectasia (1), Histoplasmosis (1,18,28,29), Sarcoidosis (1,15,30), Actinomicosis (1), Nocardiosis (1), Blastomicosis (1,15), Cryptococcosis (1,15).

2.- En pacientes con tuberculosis pulmonar o extra-pulmonar, en los cuales la prueba bacteriológica de diagnóstico es difícil de obtener (31-35,38).

3.- En pacientes con frotis negativo, cultivo positivo a

M. tuberculosis, para acelerar el diagnóstico (15,17,

26,37).

4.- En el diagnóstico diferencial entre pacientes con Tb pulmonar activa y pacientes con Tb pulmonar inactiva y pacientes PPD positivos (15,36).

Algunos autores mencionan que estas pruebas de serodiagnóstico presentan varias dificultades (15,27,30,60-63). Entre ellas: 1) resultados falsos positivos y negativos, y 2) la presencia de antígenos comunes entre Mycobacterium tuberculosis y otras bacterias. Esta dificultad ha sido eliminada por algunos investigadores utilizando antígenos purificados específicos a M. tuberculosis (37-48).

Para tratar de reducir al máximo la primera dificultad se propone el uso del Modelo del Valor Predictivo (53,54) con el fin de encontrar la técnica de serodiagnóstico que presenta la mayor eficiencia en el diagnóstico de la tuberculosis pulmonar activa. Esta propuesta se fundamenta en el Espectro Inmune de la Tuberculosis Humana (49-51,55).

### 3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.-----

Se desconoce cual de todas las técnicas de serodiagnóstico que se emplean en la detección de la tuberculosis pulmonar activa es la más eficiente.

### 4. HIPOTESIS.-----

El Modelo del Valor Predictivo es útil para definir cual de estas técnicas de serodiagnóstico es la que muestra un grado de eficiencia mayor.

*El modelo del valor predictivo.  
Que es el modelo del valor predictivo?*

## 5. OBJETIVOS.-----

### General.-

Someter a rigor estadístico las técnicas de serodiagnóstico de tuberculosis pulmonar activa por el Modelo del Valor Predictivo para definir la Sensibilidad, Especificidad, Eficiencia y Valor Predictivo Positivo y Negativo de cada una de ellas.

### Específicos.-

1.1.- Aplicar el Modelo del Valor Predictivo a las técnicas de serodiagnóstico de tuberculosis pulmonar activa consideradas en este trabajo.

1.1.1.- Establecer cual de las técnicas de diagnóstico serológico posee mayor Especificidad.

1.1.2.- Definir cual de estas técnicas posee mayor Sensibilidad.

1.1.3.- Determinar cual de estas técnicas de serodiagnóstico presenta mayor Eficiencia.

1.1.4.- Establecer cual de estas técnicas posee mayor Valor Predictivo Positivo.

1.1.5.- Definir cual de estas técnicas de serodiagnóstico posee mejor Valor Predictivo Negativo.

## 6. MATERIAL Y METODOS.-----

6.1 El Modelo del Valor Predictivo es un método estadístico mediante el cual se selecciona el mejor punto de corte de una prueba en base a su sensibilidad y especificidad para diferenciar resultados positivos de negativos.

El Modelo del Valor Predictivo en forma algebraica puede ser expresado de la siguiente manera :

$$\text{Valor Predictivo (+)} = \frac{pa}{pa + (1-p)(1-b)}$$

donde:

a = sensibilidad , b = especificidad , p = prevalencia.

Esta fórmula es conocida como Teorema de Bayes y fue publicado en forma póstuma en 1763 (53).

El Valor Predictivo varia conforme la prevalencia de la condición que se somete a prueba (en este caso prevalencia de la TB) en la población bajo estudio, esto es, a mayor prevalencia o morbilidad de una enfermedad, mayor es el valor predictivo de la prueba utilizada.

*Teorema de Bayes*



De esta manera cuando el criterio clínico ordena una prueba de laboratorio, el paciente sospechoso de presentar una enfermedad es puesto en una nueva población donde la prevalencia o probabilidad de padecer la enfermedad es muy alta.

- Valor Predictivo como función  
de la Prevalencia de la Enf.\* -

Prevalencia de la Enfermedad	Valor Predictivo
1 %	16.1 %
2	27.9
5	50.0
10	67.9
15	77.0
20	82.6
25	86.4
50	95.0

(\*) para una prueba de laboratorio con una Sensibilidad y Especificidad del 95% .

6.2 Al aplicar dicho Modelo se obtienen datos como: Especificidad, Sensibilidad, Eficiencia, Valor Predictivo Positivo y Valor Predictivo Negativo.

- Especificidad: Es el número en porcentaje de resultados negativos obtenidos por una prueba, de el total de pacientes que no presentan la enfermedad.

- Sensibilidad: Es el número en porcentaje de resultados positivos obtenidos por una prueba, de el total de pacientes que presentan la enfermedad.

- Valor Predictivo Positivo: Es el número en porcentaje de pacientes que se sospecha presentan la enfermedad, que obtienen un resultado positivo.

- Valor Predictivo Negativo: Es el número en porcentaje de pacientes que se presume no presentan la enfermedad, que obtienen un resultado negativo.

- Eficiencia: Es el número en porcentaje de pacientes correctamente clasificados tanto enfermos como sanos.

Estos resultados se obtienen de la siguiente manera:

- MODELO DEL VALOR PREDICTIVO -

```

+++++
-----
                Pacientes con      Pacientes con      Totales
                resultado (+)      resultado (-)
-----
Pacientes      v.p.                f.n.                vp + fn
Enfermos
-----
Pacientes      f.p.                v.n.                fp + vn
Sanos
-----
Totales        vp + fp                fn + vn                vp + fp +
                                                           vn + fn.
-----
vp = verdadero positivo, fp = falso positivo,
vn = verdadero negativo, fn = falso negativo.
+++++
    
```

$$\text{Sensibilidad} = \frac{vp}{vp + fn} \times 100$$

$$\text{Especificidad} = \frac{vn}{fp + vn} \times 100$$

$$\text{V. Predictivo (+)} = \frac{vp}{vp + fp} \times 100$$

$$V. \text{ Predictivo (-)} = \frac{vn}{fn + vn} \times 100$$

$$\text{Eficiencia} = \frac{vp + vn}{vp + fp + fn + vn} \times 100$$

El período de investigación bibliográfica abarca de 1975 a 1987. La obtención de las referencias bibliográficas se efectuó mediante el uso de los índices Biological Abstracts e Index Medicus.

Las revistas de donde proceden los artículos y el número de estos [entre corchetes] se indica a continuación :

American Review of Respiratory Diseases, Estados Unidos de Norteamérica [7]; European Journal of Respiratory Diseases, Dinamarca [3]; Tubercle, Inglaterra [3]; Journal of Clinical Pathology , Londres [2]; Revista Latinoamericana de Microbiología y Parasitología, México [2]; Clinical and Experimental Immunology, Oxford [1]; Journal of Infectious Diseases, Estados Unidos de Norteamérica [1]; Journal of Immunological Methods, Holanda [1]; Chest, Estados Unidos de Norteamérica [1]; Journal of Hygiene, Reino Unido [1]; Journal of

Medical Microbiology, Edimburgo [1]; Revista de Investigación Clínica, México [1].

6.3 Las técnicas de serodiagnóstico que se evalúan en este trabajo se enumeran a continuación:

- Ensayo-Inmuno Enzimático ELISA.
- Radio-Inmuno Ensayo RIA.
- Aglutinación de Mycobacterium spp.
- Contra-Inmuno Electroforesis CIE.
- Ag Soluble-Ac Fluorescente SAFA.
- Hemaglutinación .
- Consumo de Antigamma-globulina.
- Inmuno-Ensayo Captura de Ag ACIA.

En este estudio únicamente fueron considerados como grupos problema aquellos conformados por sujetos que presentaron tuberculosis pulmonar confirmada bacteriológica y/o clínicamente, y como grupos testigo enfermos pulmonares y no-pulmonares sin evidencia de presentar la enfermedad, además de sujetos sanos.

## 7. RESULTADOS ,---

7.1 Debido a que los límites de confianza estadístico dependen directamente del número de sujetos estudiados, debe tomarse en cuenta que algunos de los mejores resultados de varios de los trabajos sometidos a evaluación en este estudio presentan un límite de confianza estadístico pequeño por el tamaño de los grupos testigo.

7.2 Resultados obtenidos por el Modelo del Valor Predictivo en las técnicas de serodiagnóstico analizadas.

### 7.2.1. Hemaglutinación. (CUADRO I)

El antígeno que obtuvo el mejor porcentaje de especificidad fue SAG C, mientras que PFI presentó la mayor eficiencia en el serodiagnóstico. La principal clase de inmunoglobulina responsable de la aglutinación fue la IgG, además se encontró una correlación entre los niveles de aglutininas y la respuesta a la quimioterapia. Los grupos testigo de estos trabajos incluyeron sujetos "sanos" y sujetos enfermos con afecciones pulmonares no-tuberculosas.

#### 7.2.2. ContraInmunoElectroforesis.CIE. (CUADRO II).

De los antígenos utilizados el extracto sonicado de BCG fue el que presentó una mayor eficiencia, en cuanto a la especificidad la técnica obtuvo un alto grado con todos los antígenos utilizados. Los grupos testigo estuvieron conformados únicamente por sujetos "sanos".

#### 7.2.3. Antígeno Soluble-Anticuerpo Fluorescente.

##### SAFA. (CUADRO III)

Los mejores resultados se obtuvieron al utilizar Extracto Salino Sonicado de Mycobacterium tuberculosis H37Ra como antígeno. Los grupos testigo estuvieron constituidos por sujetos "sanos" y enfermos sin evidencia de tuberculosis. Kiran y cols. (40) realizaron además una comparación entre esta metodología y la de ELISA, utilizando los mismos extractos antigénicos.

#### 7.2.4. RadioInmunoEnsayo. RIA . (CUADRO IV).

El antígeno que reportó un mayor grado de especificidad fue la fracción sobrenadante de sonicado de M. tuberculosis, en cuanto a la especificidad el antígeno que aportó mejores resultados fue el de células totales de BCG. Winter y Cox (60) utilizaron únicamente sujetos "sanos" en el grupo testigo, mientras que Ivanyi (77) utilizó únicamente enfermos no-tuberculosos.

7.2.5. Ensayo InmunoEnzimatico (ELISA), con antígenos 'crudos' o filtrados de cultivos. (CUADRO V).

El antígeno que presentó un mayor grado de sensibilidad y eficiencia fue células totales de BCG, mientras que la mayor especificidad la aportó el extracto de BCG. Los grupos testigo utilizados en estos reportes comprenden sujetos 'sanos' únicamente o sujetos 'sanos' y enfermos pulmonares no-tuberculosos.

7.2.6. Ensayo InmunoEnzimatico (ELISA) con PPD. (CUADRO VI)

Como se observa no obstante de tratarse del mismo antígeno la concentración utilizada varia de un reporte a otro, así como los parámetros obtenidos por el Modelo del Valor Predictivo. Excepto en los trabajos de Tandon (79) y Daniel (41) los demás reportes utilizaron como grupos testigo sujetos 'sanos' y enfermos pulmonares y no-pulmonares, siendo el trabajo más importante en este aspecto el de Kalish y cols. (15). Gupta (85) reportó una correlación entre valores altos de densidad óptica de la ELISA y positividad del frotis de esputo así como extensión de la enfermedad.



7.2.7. Ensayo InmunoEnzimatico (ELISA) con antígenos purificados. (CUADRO VII).

El Ag glicolipido SAG A1 fue el que presentó la mejor sensibilidad, y eficiencia en el serodiagnóstico de la tuberculosis por esta técnica, mientras que el Ag SAG B1 fue el que obtuvo la especificidad más alta, por eso no obstante que el Ag 5 es el más utilizado presenta un rango muy amplio de resultados en los parámetros obtenidos por el Modelo del Valor Predictivo. La mayoría de estos reportes cuantificaron específicamente la actividad de IgG. Ma y cols. (83) reportaron una correlación entre los valores de densidad óptica y la extensión de la enfermedad.

7.2.8. Aglutinación de Mycobacterium tuberculosis (CUADRO VIII).

Se evaluó el método convencional y el denominado microtitulación. Riska y cols. (75) compararon las dos metodologías. La variante de microtitulación presentó una mayor especificidad, mientras que la mayor sensibilidad y eficiencia fue obtenida por la técnica convencional, no obstante debe notarse que no se encontró la reproductibilidad deseada. El grupo testigo utilizado por Nicholls (74) estuvo conformado por enfermos pulmonares no-tuberculosos y sujetos "sanos".

#### 7.2.9. Ensayo Inmunológico-Captura de Antígeno.

##### ACIA. (CUADRO IX).

Esta técnica detecta la presencia de antígenos de membrana plasmática en el suero de pacientes por medio de inmunoglobulinas de conejo contra-Antígenos de membrana. Resultó una especificidad alta, sin embargo el grado de sensibilidad fue bajo. El grupo testigo estuvo conformado por enfermos pulmonares y no-pulmonares sin evidencia de tuberculosis.

#### 7.2.10. Consumo de Antigammaglobulina.(CUADRO IX)

Se observó un alto grado en todos los parámetros al aplicar el Modelo del Valor Predictivo. Los resultados se reportaron en base a la aglutinación de eritrocitos de carnero sensibilizados. El grupo testigo el cual fue bastante grande estuvo formado por sujetos "sanos" y sujetos con patología pleural o pulmonar no-tuberculosa. Se reportó además una concordancia entre los títulos obtenidos por esta metodología y la extensión de la enfermedad.

### 7.3. Valores promedio obtenidos por el Modelo del Valor Predictivo en las técnicas analizadas. (CUADRO X).

De las metodologías aquí analizadas la de ContraInmunoElectroforesis (CIE) presentó el mayor grado de especificidad, seguida de la de Antígeno Soluble-Anticuerpo Fluorescente (SAFA) y por ELISA con antígenos purificados, respectivamente.

En lo referente a la eficiencia en el diagnóstico serológico de la tuberculosis ELISA con antígenos purificados y con antígenos 'crudos' o filtrados de cultivos presentaron los mejores resultados.

Se observó también que todas las técnicas analizadas presentaron un grado de sensibilidad bajo, aun la Aglutinación de células totales que obtuvo el valor más alto, pero presentó una variación bastante amplia.

## 8. DISCUSION.---

No obstante a que el Consumo de Anti-gammaglobulina obtuvo los mejores resultados en todos los parámetros del Modelo del Valor Predictivo solo encuentre publicado un reporte, aunque el tamaño de los grupos problema y testigo fueron grandes y utiliza el bacilo completo (espectro antigénico total), no requiere equipo sofisticado, ni reactivos costosos, pero si mediciones exactas y apego estricto a la metodología indicada.

Es conveniente verificar la reproductibilidad de esta técnica para evaluar correctamente su utilidad en el serodiagnóstico de la tuberculosis.

El resultado más alto en sensibilidad en las pruebas de Hemaglutinación se obtuvo utilizando antígenos purificados en este caso Glicolipido Serológicamente Activo (SAG) A1, mientras que la especificidad se obtuvo con el uso de SAG C. Esta técnica no requiere equipo sofisticado, ni reactivos costosos, sin embargo se pueden presentar resultados erróneos por una mala ejecución técnica. Jagannath (72) realizó la comparación de esta técnica con la de Ensayo InmunoEnzimático utilizando como antígeno Extracto Soluble de M. tuberculosis H37Rv resultando más eficiente la Hemaglutinación.

El mayor grado de Especificidad y Valor Predictivo Positivo fue obtenido por la técnica de Contra-Immuno-Electroforesis (CIE). Sin embargo el grupo testigo incluyó únicamente sujetos "sanos" y además no es muy grande. Es aconsejable contar con un grupo testigo mayor que incluya pacientes con otras enfermedades pulmonares para verificar su reproductibilidad así como su especificidad. Esta metodología es fácil de realizar, y no requiere de equipo sofisticado.

La tec. de Antígeno Soluble-Anticuerpo Fluorescente (SAFA) mostró los segundos mejores valores para Especificidad y Valor Predictivo Positivo. El antígeno Extracto Salino mycobacteriano (MSE) de M. tuberculosis H37Ra fué el que obtuvo los mejores resultados en cuanto a la eficiencia de la prueba, no obstante no mostró una reproductibilidad satisfactoria, además de que el grupo testigo debe ser mayor para verificar correctamente estos resultados. Además esta prueba requiere de fluorómetro y reactivos especiales (anticuerpos marcados con fluoresceína).

La sensibilidad del Radio-ImmunoEnsayo se distribuye en un rango amplio siendo en promedio bajo, no así la especificidad la cual se presentó alrededor del 90%.

Ivanyi (77) en su trabajo reportó el uso de anticuerpos monoclonales murinos contra-Mycobacterium tuberculosis en un ensayo de inhibición competitiva, observándose un aumento significativo en todos los parámetros obtenidos por el Modelo del Valor Predictivo, con el consiguiente aumento en la eficiencia. No obstante el tamaño de los grupos testigo no es muy grande por lo que se sugiere sea sometida a estudios epidemiológicos más amplios para verificar su reproductibilidad y eficiencia. Esta técnica requiere equipo sofisticado y materiales radiactivos, por lo que se limita su utilidad como técnica de diagnóstico de esta patología.

El Ensayo InmunoEnzimático con antígenos 'crudos' o filtrados de cultivos obtuvo la segunda mejor eficiencia en el diagnóstico serológico de la tuberculosis pulmonar activa. El antígeno que presentó la mayor sensibilidad fue el de células totales de BCG y el que presentó la mayor especificidad fue extracto de BCG. Se observó que los antígenos extraídos de BCG son los que dieron mejores resultados, aunque debe tenerse en cuenta que los grupos testigo utilizados no fueron grandes, además de que no contenían enfermedades pulmonares no-tuberculosas sino únicamente sujetos 'sanos'. Garcia-Ortigoza (64) realizó

una comparación entre esta técnica y la de ContraInmunoElectroforesis, siendo mas eficiente el Ensayo InmunoEnzimático; además Kiran y cols. (40) la comparan con la técnica de Antígeno Soluble-Anticuerpo Fluorescente siendo nuevamente más eficiente ELISA.

La sensibilidad y eficiencia promedio del Ensayo InmunoEnzimático utilizando como antígeno FFD es menor que las que utilizan antígenos crudos o filtrados de cultivos, no obstante la especificidad es ligeramente mayor. Se observa que aún siendo el mismo antígeno el grado de variabilidad obtenido entre una prueba y otra es bastante grande, lo cual es un reflejo del espectro de respuestas que monta el huésped contra el agente causal, de la realización de la técnica y del origen del antígeno. Los resultados obtenidos apoyan lo que se ha reportado en la literatura de que el utilizar antígenos purificados aumenta la especificidad de la prueba (95).

El Ensayo InmunoEnzimático con antígenos purificados obtuvo los mejores resultados en la eficiencia del serodiagnóstico de la tuberculosis pulmonar, además de un buen valor de especificidad y valor predictivo negativo. Los mejores resultados fueron obtenidos al usar como antígeno glicolípidos serológicamente activos (SAG)

siendo el más específico SAG R1 y el más eficiente SAG A1. Con el Antígeno 5 considerado como específico de M. tuberculosis la especificidad no es alta debido a que más bien es un antígeno con epitopes específicos e inespecíficos (91,92). Se tiene la ventaja de que los antígenos SAG se obtuvieron de BCG el cual no representa riesgo al manejo a diferencia del Ag 5 que se obtuvo de M. tuberculosis. Debe mencionarse que el tamaño de los grupos testigo es bastante grande en los dos reportes que utilizan estos antígenos por lo que los resultados se pueden considerar fidedignos. La técnica de ELISA utilizando cualquiera de los antígenos aquí mencionados es fácil de realizar, rápida y no requiere de equipo sofisticado, además de tener la posibilidad de poder analizar varios sueros a la vez (95).

La aglutinación de células totales presentó el mejor grado de sensibilidad. La reproductibilidad de esta técnica no fue confiable. Debe mencionarse que en el reporte de Riska y cols. (75) el número de sujetos testigo fue únicamente de cuatro. Estas metodologías (convencional y microtitulación) no demostraron ser lo suficientemente eficientes en el serodiagnóstico de la tuberculosis, ni en el seguimiento de los niveles de



anticuerpos en respuesta a la quimioterapia. Además de que estas técnicas implican el manejo de cepas patógenas de Mycobacterium tuberculosis.

De las técnicas aquí analizadas el Ensayo Inmunológico de Captura de Antígeno (ACIA) es la única que trata de la detección de antígenos en plasma. Obtiene una alta especificidad, no obstante, debe de tenerse en cuenta que es un único reporte y considero que es conveniente verificar la reproductibilidad de estos resultados, además de utilizar un grupo testigo más grande. Los anticuerpos monoclonales pueden mejorar la eficiencia.

Excluyendo las dos técnicas de las cuales se analizó un solo reporte se observa en el cuadro 10 que la sensibilidad sigue siendo el mayor problema en las técnicas de diagnóstico serológico de la tuberculosis, no así la especificidad en la cual se han logrado buenos resultados. En cuanto a la eficiencia, las técnicas de ELISA que utilizaron antígenos purificados son las que presentan mejores resultados. Se ha reportado el valor potencial que tiene el utilizar antígenos altamente purificados y anticuerpos monoclonales en las pruebas de

diagnóstico (95). Otra alternativa para aumentar la sensibilidad y especificidad es el utilizar anticuerpos policlonales en las técnicas de ELISA, debido a que es poco probable que todos los pacientes respondan al (los) mismo(s) epitope(s) de un determinado antígeno o al mismo antígeno de todos los que se encuentran en el bacilo (52,93). Existe la posibilidad de que una mezcla antigénica sea útil para una detección más eficiente de anticuerpos en las muestras clínicas. Cuando se utilizan antígenos crudos la especificidad es baja, sin embargo, la prueba de ELISA puede ser desarrollada para bloquear epitopes de reacción cruzada utilizando sueros heterólogos contra-antígenos crudos (94), o absorbiendo los anticuerpos de reacción cruzada del suero del paciente con antígenos crudos de especies heterólogos, y el consiguiente aumento de la sensibilidad y eficiencia de la prueba en el diagnóstico (93).

El Modelo del Valor Predictivo tiene la ventaja de poder evaluar más de una técnica a la vez por lo que puede ser aplicado al análisis de combinaciones en serie o en paralelo (58). Con esta característica se tiene la posibilidad de combinar dos pruebas, una con alta

especificidad y otra con alta sensibilidad para mejorar la eficiencia en el diagnóstico serológico de la tuberculosis pulmonar activa. De esta forma dos pruebas independientes (A y B) pueden utilizarse :

1) A primero que B, 2) B primero que A o 3) simultáneamente. En los dos primeros casos solo los positivos por la primera técnica se someten a la segunda, esto es la combinación en Serie. En el tercer caso se consideran como positivos aquellos resultados obtenidos como tales por cualquiera de las dos técnicas o por ambas.

Para la tuberculosis pulmonar parece ser más conveniente utilizar la combinación en serie utilizando una prueba con alta especificidad y a continuación una con alta sensibilidad, de esta forma con la primera se eliminan pacientes sospechosos que no presentan la enfermedad, siendo menor el número de pacientes que tengan que someterse a la segunda prueba, que con mayor probabilidad la presenten, mejorando así la eficiencia en el diagnóstico conjuntamente con los costos. La combinación en paralelo no se considera recomendable, pues aunque presenta una gran sensibilidad y detecta un número importante de casos, también es grande el número de

falsos positivos, con lo cual se disminuye la eficiencia en el diagnóstico, además de aumentar los costos y el trabajo laboratorial.

El efecto total del aprovechamiento en Serie es que aún cuando algunos casos positivos no se detecten (aquellos que se encuentran en el polo RR del espectro inmune de la tuberculosis), se obtiene un valor predictivo alto para los resultados positivos, mejorando el diagnóstico serológico de la tuberculosis pulmonar activa.

## 9. CONCLUSIONES.---

- La técnica que presentó el mayor grado de Sensibilidad fue la de Aglutinación de células totales.

- Las técnicas que mostraron los mayores grados de Especificidad en grado decreciente fueron: Contra-ImmunoElectroforesis, Antígeno Soluble-Anticuerpo Fluorescente, Ensayo ImmunoEnzimático con antígenos purificados.

- Las técnicas que presentaron la mayor Eficiencia fueron: Ensayo ImmunoEnzimático con antígenos purificados y Ensayo ImmunoEnzimático con antígenos "crudos", en orden decreciente respectivamente.

- Las técnicas que mostraron los mejores resultados para el Valor Predictivo Positivo fueron: Contra-ImmunoElectroforesis y Antígeno Soluble-Anticuerpo Fluorescente.

- La técnica que presentó un mayor Valor Predictivo Negativo fue: Ensayo ImmunoEnzimático con antígenos purificados.

- Son necesarias nuevas metodologías inmunobiológicas para lograr un diagnóstico oportuno de la tuberculosis pulmonar.

10. ANEXOS.---

CUADRO N.- I HEMAGLUTINACION.

+++++								
REF	SUJ ENF	SUJ SAN	Ag	SENS	ESPE	VP(+)	VP(-)	EFIC
38	211	100	SAG A1	68.24	88.0	92.3	56.77	74.59
			SAG B1	47.39	86.0	87.71	43.65	59.8
			SAG C	56.87	99.0	99.17	52.1	70.41
72	71	76	MSA	57.74	88.15	82.0	69.07	73.46
			FPB	57.52	94.73	90.47	68.57	74.82
+++++								

CUADRO N.- II CONTRAINMUNOELECTROFORESIS

+++++								
REF	SUJ ENF	SUJ SAN	Ag	SENS	ESPE	VP(+)	VP(-)	EFIC
73	86	40	BCG	76.74	100.0	100.0	66.6	84.12
64	50	50	BCG	44.0	100.0	100.0	64.1	72.0
			<u>M.bovis</u>	38.0	100.0	100.0	61.72	69.0
			<u>M. tb</u>	38.0	100.0	100.0	61.72	69.0
+++++								

CUADRO N.- III ANTIGENO SOLUBLE-ANTICUERPO FLUORESCENTE  
(SAFA)

+++++								
REF	SUJ ENF	SUJ SAN	Ag	SENS	ESPE	VP(+)	VP(-)	EFIC
40	50	38	FPD	44.0	100.0	100.0	57.57	68.18
			MSO	32.0	100.0	100.0	52.7	61.36
			MSE	90.0	100.0	100.0	88.31	94.31
76	126	65	MSE	83.0	89.0	94.0	73.0	85.0

MSO = Extracto Sonicado de M. tb H37Ra

MSE = Extracto Salino

+++++

CUADRO N.- IV RADIOINMUNOENSAYO. (RIA)

+++++								
REF	SUJ ENF	SUJ SAN	Ag	SENS	ESPE	VP(+)	VP(-)	EFIC
60	54	45	Cels. Tot <u>M. tb</u>	55.5	86.6	83.3	61.9	69.69
			Cels. Tot BCG	59.25	95.5	94.11	66.15	75.75
			P. Cel. <u>M. tb</u>	44.4	91.1	85.71	57.74	65.65
			P. Cel. BCG	37.03	91.1	83.3	54.6	61.61
			FPD de <u>M. tb</u>	51.85	93.3	90.32	61.76	70.70
77	34	51	Fracc. Sobrenad. Sonicado <u>M. tb</u>	73.52	80.19	83.3	83.63	83.52

+++++

CUADRO N.- V ENSAYO INMUNOENZIMATICO (ELISA) con									
Antígenos "Crudos" o Filtrados de cult.									
+++++									
REF	SUJ ENF	SUJ SAN	Ag	SENS	ESPE	VP(+)	VP(-)	EFIC	
-----									
26	37	48	<u>M. tb</u> H73Rv	80.43	91.66	90.24	83.01	86.17	
64	50	50	Extracto de BCG	76.0	100.0	100.0	80.64	88.0	
72	71	76	MSA	49.29	84.21	74.46	64.0	67.34	
42	27	69	F. Cul. <u>M. tb</u>	40.74	85.50	52.38	78.6	72.91	
40	50	38	M50	94.0	86.84	90.38	91.6	90.90	
			M5E	94.0	86.84	90.38	91.6	90.90	
			Cels. Tot						
81	40	30	BCG	97.5	86.6	90.69	96.29	92.85	
+++++									



CUADRO N.- VI ENSAYO INMUNOENZIMATICO (ELISA)

utilizando PPD.

+++++

REF	SUJ ENF	SUJ SAN	Ag	SENS	ESPE	VP(+)	VP(-)	EFIC
			PPD					
79	66	25	50 ug/ml	68.18	96.0	97.82	53.3	75.82
			PPD					
15	18	131	40 ug/PL	61.1	95.41	64.7	94.69	91.27
			PPD					
72	71	76	10 ug/ml	43.66	86.84	75.6	62.26	65.98
			PPD					
85	66	25	1 mg/ml	74.2	96.0	98.0	58.53	80.21
			PPD					
86	122	92	10 ug/ml	86.06	97.82	98.13	84.11	91.12
			PPDa	55.5	88.4	65.21	83.56	79.16
			PPDK	59.25	94.2	84.37	80.0	85.52
			PPD					
80	21	126	23 ug/ml	66.6	78.57	34.14	93.39	76.87
			PPD					
87	15	7	100 ug/ml	86.6	100.0	100.0	77.7	90.90
			PPD					
88	62	91	10 ug/ml	38.7	83.51	61.53	66.6	65.35
			PPD	80.0	78.94	83.3	75.0	79.54
			PPD					
41	41	59	10 ug/ml	56.09	83.05	69.69	73.13	72.0

PPDa: M. tuberculosis      PPDK: M. kansasii

+++++

CUADRO N.- VII ENSAYO INMUNOENZIMATICO (ELISA)  
 utilizando Antígenos Purificados

+++++								
REF	SUJ ENF	SUJ SAN	Ag	SENS	ESPE	VP(+)	VP(-)	EFIC
-----								
37	46	90	SAG A1	91.30	98.8	97.67	95.69	96.32
			SAG B1	73.91	100.0	100.0	88.23	91.17
			SAG C	56.52	97.7	92.85	81.48	83.82
89	74	144	SAG A1	85.13	97.91	98.45	92.76	93.57
			SAG B1	52.7	100.0	100.0	80.44	83.94
			SAG C	47.29	97.91	92.1	78.3	80.73
39	25	85	Ag 5	68.0	91.76	70.83	90.69	86.36
42	27	69	Ag 5	85.18	85.5	69.69	93.63	85.41
			Ag 6	40.74	86.96	55.0	90.9	73.95
88	62	91	Ag 5	63.95	100.0	100.0	74.59	82.48
41	41	59	Ag 5	63.41	91.52	83.87	78.26	80.0
90	100	186	Ag Membr.	94.0	96.77	94.0	96.77	95.8
78	24	41	Ag Membr.	75.0	87.8	78.26	85.71	83.07
82	61	113	Ag 5	68.85	87.61	75.0	83.89	81.03
83	82	82	Ag 5	89.02	93.9	93.58	89.53	91.46
84	21	19	Ag 5	85.71	100.0	100.0	86.36	92.5
+++++								

CUADRO N.- VIII AGLUTINACION DE CELULAS TOTALES

+++++

REF	ENF	SUJ SUJ SAN	Ag	SENS	ESPE	VP(+)	VP(-)	EFIC
74	64	171	<u>M.tb</u> H37Ra	100.0	98.24	94.73	100.0	98.6
75	16	4	<u>M.tb</u> H37Rv (* )	90.65 68.22	46.62 56.25	83.62 83.90	56.52 34.61	79.13 65.46

(\* ) Variante de Microtitulacion.

+++++

CUADRO N.- IX ENSAYO INMUNOLOGICO CAPTURA DE ANTIGENO Y CONSUMO DE ANTIGAMMAGLOBULINA.

+++++

REF	ENF	SUJ SUJ SAN	Ag	SENS	ESPE	VP(+)	VP(-)	EFIC
78	24	41	Ag.Membr.	44.82	100.0	100.0	71.42	76.81
21	52	151	Bacilo muerto x calor (* )	98.07	100.0	100.0	99.5	99.5

(\* ) Tec. Consumo de Antigammaglobulina.

+++++

Técnica	No.- Rep	CUADRO		VALORES PROMEDIO DE LAS TECNICAS ANALIZADAS (*)				
		$\bar{X}$ Pacientes	$\bar{X}$ Testigos	$\bar{X}$ Sensibilidad	$\bar{X}$ Especificidad	$\bar{X}$ Val.Pred.(+)	$\bar{X}$ Val.Pred.(-)	$\bar{X}$ Eficiencia
Hemaglutinación	2	141 ± 98.99	88 ± 16.97	57.55 ± 7.38	91.17 ± 5.47	90.33 ± 6.29	58.03 ± 10.91	70.61 ± 6.29
C I E	2	68 ± 25.45	45 ± 7.07	49.18 ± 18.58	100.0 ± 0.0	100.0 ± 0.0	63.53 ± 2.33	73.53 ± 7.20
S A F A	2	88 ± 53.74	51.5 ± 19.09	65.25 ± 28.57	95.25 ± 5.5	98.5 ± 3.0	67.89 ± 16.12	72.21 ± 15.12
R I A	2	44 ± 14.14	48 ± 4.24	53.59 ± 12.60	91.29 ± 3.0	86.67 ± 4.55	64.29 ± 10.26	71.15 ± 7.71
E L I S A Ag "crudos"	6	42.71 ± 16.03	50.28 ± 16.66	75.99 ± 22.68	88.8 ± 5.44	84.07 ± 15.87	83.63 ± 10.85	84.15 ± 9.95
E L I S A PPD	11	50.81 ± 31.58	67.18 ± 41.10	64.66 ± 15.36	99.89 ± 7.60	77.70 ± 19.90	75.18 ± 13.11	79.47 ± 9.04
E L I S A Ag purificados	11	53.94 ± 26.46	93.8 ± 46	71.29 ± 16.43	94.63 ± 5.32	87.58 ± 13.86	86.70 ± 6.70	86.35 ± 6.43
Agglutinación Células totales	2	39 ± 35.35	87.5 ± 118.08	86.29 ± 16.33	67.03 ± 27.44	87.41 ± 6.33	63.71 ± 33.28	81.06 ± 16.65

(\*) :  $\bar{X} \pm 1$  D.S.

11. BIBLIOGRAFIA,---

1. Harrison's Principles of Internal Medicine, (1983) Isselbacher, J.K., et al (eds). New York, Mc Graw-Hill, 10th edition, p1019-1030.
2. Cecil Textbook of Medicine, (1985) Wyngaarden and Smith (eds). W.B. Saunders Company, 17th edition, p 1620-1630.
3. Rojas-Espinoza, O. (1982) Participación de las células fagocíticas en la Patología de la Tuberculosis. Trabajo presentado en el Simposium: Inmunología de la Tuberculosis. Mexico, D.F. (Agosto 10).
4. Dannenberg, A.M. (1980) Pathogenesis of tuberculosis in Pulmonary Diseases and Disorders. Fishman, A.F. (ed). New York, Mc Graw-Hill Company, p 1264-1281.
5. Glassroth, J., Robins, A.G. and Snider, D.E. (1980) Tuberculosis in the 1980's. New. Engl. J. Med. 302:1441.
6. Mac Gregor, R.R. (1975) A year's experience with tuberculosis in a private urban teaching hospital in the post-sanatorium era. Am. J. Med. 58:221.
7. Khan, M.A., Kovnat, D.M., Bachus, B., Whitcomb, M.E., Brody, J.S., Snider, G.L. (1977) Clinical and roentgenographic spectrum of pulmonary tuberculosis in the adult. Am. J. Med. 62:31.

8. Slavin, R.E., Walsh, T.J., Pollack, A.D. (1980) Late generalized tuberculosis: a clinical pathologic analysis and comparison of 100 cases in the preantibiotic and antibiotic eras. *Medicine (Baltimore)* 59:352.

9. Farer, L.S., Lowell, A.M., Meador, M.P. (1979) Extrapulmonary tuberculosis in the United States. *Am. J. Epidemiol.* 109:205.

10. Ellner, J.J. (1986) Immune dysregulation in human tuberculosis. *J. Lab. Clin. Med.* 108:142.

11. Mac Lean, R.A. (1975) Tuberculin testing antigens and techniques. *Chest* 68 (Suppl):455.

12. Burdesh, N.M., Manos, J.P., Ross, D., Bannister, E.R. (1976) Evaluation of the acid-fast smear. *J. Clin. Microbiol.* 4:190.

13. B6dy, J.C., Marr, J.J. (1975) Decreasing reability of acid-fast smear technique for detection of tuberculosis. *Am. Intern. Med.* 82:489.

14. Marraro, R.V., Roger, E.M., Roberts, T.M. (1975) The acid-fast smear fact or fiction? *J. Amer. Med. Technol.* 37:277.

15. Kalish, S.E., Radin, R.C., Phair, J.P., Levitz, D., Zeiss, C.R., and Metzger, E. (1983) Use of an Enzyme-Linked Immunosorbent Assay Technique in the Differential Diagnosis of Active Pulmonary Tuberculosis in Humans. *J. Infect. Dis.* 147:523.

Referencia  
Lisboa  
11/11/88

~~16~~ Guesada, P.F. (1983) Diagnóstico Inmunológico de la Tuberculosis. Salud Publica de México. 25:601.

~~17~~ Arloing, G., Courmont, P. (1898) Sur la recherche et la valeur clinique de l'agglutination du bacille de Koch par le serum sanguin de l'homme. C.F. Acad. Sci. (Paris) 127:425.

~~18~~ Wasserman, A., Bruck, C. (1906) Experimentelle studien über die wirkung von tuberkelbacillen preparaten auf den tuberculoseerkranten organismus. Dtsch. Med. Wschr. 32:449.

~~19~~ Middlebrook, G., Dubos, R.J. (1948) Specific serum agglutination of erythrocytes sensitized with extract of tubercle bacilli. J. Exp. Med. 88:521.

~~20~~ Farlett, R.C., Youmans, G.F. (1959) An evaluation of specificity and sensitivity of gel double-diffusion test for tuberculosis, a double blind study. Am. Rev. Resp. Dis. 80:153.

~~21~~ Calderón, M.S., Alvarez, M.H. (1968) El empleo de la técnica del Consumo de anti-gammaglobulina en el diagnóstico de la tuberculosis. Rev. Latinoam. Microbiol. Parasitol. 10:101.

~~22~~ Dubocz, B.C., White, F.C. (1969) Further studies with the direct latex agglutination test in tuberculosis. Am. Rev. Resp. Dis. 100:363.

? 1898  
o

? 1906  
o

? 1948  
o

? 1959  
o

? 1968  
o

? 1969  
o

22. Toussaint, A.J., Fife, E.H., Parlett, R.C., Affronti, L.F., Wright, G.L., Reich, M., Morse, W.C. (1969) A soluble antigen fluorescent antibody test in serodiagnosis of Mycobacterium tuberculosis infections. Amer. J. Clin. Pathol. 52:708. ? 1969

24. Nassau, E., Merrick, A.J. (1970) The fluorescent antibody test in human tuberculosis: a pilot study. Tubercle 51:430. ? 1970

25. Nassau, E., Parsons, E.R., Johnson, G.D. (1975) Detection of antibodies to Mycobacterium tuberculosis by solid phase radioimmunoassay. J. Immunol. Methods. 6:261. ? 1975

26. Nassau, E., Parsons, E.R., Johnson, G.D. (1976) The detection of antibodies to Mycobacterium tuberculosis by microplate enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Tubercle 57:67. ? 1976

27. Coates, A.R.M. (1980) Serology of tuberculosis. Eur. J. Respir. Dis. (Editorial) 61:307. ? 1980

28. Chaparas, S.D., Sheagren, J.N., Demeo, A., Hedrick, S. (1970) Correlation of human skin reactivity with lymphocyte transformation induced by mycobacterial antigens and histoplasmin. Amer. Rev. Resp. Dis. 101:67.

29. Disalvo, A.F., Corbett, D.S. (1976) Apparent false positive histoplasmin latex agglutination test in patients with tuberculosis. J. Clin. Microbiol. 3:306.



30. Grange, J.M., Gibson, J., Nassau, E., Kardjito, T. (1980) Enzyme-linked Immunosorbent assay (ELISA): A study of antibodies to Mycobacterium tuberculosis in the IgG, IgA and IgM classes in Tuberculosis, Sarcoidosis and Crohn's disease. *Tubercle* 61:145.

31. Belage, G., Dusseaul, M. (1979) Tuberculous meningitis in children: a retrospective study of 79 patients with an analysis of pronostic factors. *Can. Med. Assoc. J.* 120:305.

32. Klein, T.A., Richmond, J.A., Mishell, D.R. (1976) Pelvic tuberculosis. *Obstet. Gynecol.* 48:99.

33. Sada, E., Ruiz-Palacios, G.M., López-Vidal, Y., Ponce de León, S. (1983) Detection of Mycobacterial antigens in cerebrospinal fluid of patients with tuberculous meningitis by Enzyme-linked immunosorbent assay. *Lancet* 17:651.

34. Hernandez, R., Muñoz, O., Guiscafne, H. (1984) Sensitive Enzyme-linked Immuno-assay for early diagnosis of tuberculous meningitis. *J. Clin. Microbiol.* 20:533.

35. Krambovitis, E., Mc Illmurray., Luck, P.E., Hendrickse, W., Hozel, H. (1984) Rapid diagnosis of tuberculous meningitis by latex particle agglutination. *Lancet.* December:1229.

36. Viljanen, M.K., Eskola, J., Tala, E. (1982) Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) for antibodies to purified protein derivate of tuberculin (PPD). Eur. J. Respir. Dis. 63:257.
37. Reggiardo, Z., Vazquez, E., Schnaper, L. (1980) ELISA tests for antibodies against mycobacterial glycolipids. J. of Immunological Methods. 34:55.
38. Reggiardo, Z., Aber, U.R., Mitchison, D.A., Devi, S. (1981) Hemmagglutination test for tuberculosis with mycobacterial glycolipid antigens. Am. Rev. Resp. Dis. 124:21.
39. Benjamin, R.G., Daniel, T.M. (1982) Serodiagnosis of tuberculosis using the Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) of antibody to Mycobacterium tuberculosis antigen 5. Am. Rev. Resp. Dis. 126:1013.
40. Kiran, U., Shrinivas., Kumar, R., Sharma, A. (1985) Efficacy of three mycobacterial antigens in the serodiagnosis of tuberculosis. Eur. J. Resp. Dis. 66:187.
41. Daniel, T.M., Debanne, S.M., Van der Kyup, F. (1985) Enzyme-linked immunosorbent assay using Mycobacterium tuberculosis Ag 5 and PPD for the serodiagnosis of tuberculosis. Chest 88:388.

42. Benjamin, R.G., Debanne, S.M., Ma, Y., Daniel, T.M. (1984) Evaluation of mycobacterial antigens in an Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) for the serodiagnosis of tuberculosis. *J. Med. Microbiol.* 18:309.
43. Daniel, T.M., Anderson, P.A. (1978) The isolation by immunosorbent affinity chromatography and physicochemical characterization of Mycobacterium tuberculosis Ag5. *Am. Rev. Resp. Dis.* 117:533.
44. Daniel, T.M., Ellner, J.J., Todd, L.S., Mc Coy, D.W., Payne, V.D.N., Anderson, P.A., Bhe, F.T. (1979) Immunobiology and species distribution of Mycobacterium tuberculosis Ag 5. *Infect Immun.* 24:77.
45. Balestrino, E.A., Daniel, T.M., de Latini, M.D.S., Latini, O.A., Ma, Y., Scocozza, J.B. (1984) Serodiagnosis of pulmonary tuberculosis in Argentina by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) of IgG antibody to Mycobacterium tuberculosis Ag 5 and tuberculin purified protein derivative (PPD). *Bull. World Hlth. Org.* 62:755.
46. Daniel, T.M., Janicki, S.W. (1978) Mycobacterial antigens: a review of their isolation, chemistry and immunological properties. *Microbiol. Rev.* 42:84.
47. Reggiardo, Z., Middlebrook, G. (1975) Serologically active glycolipid families from Mycobacterium bovis BCG. I. Extraction, purification and immunologic studies. *Am. J. Epidemiol.* 100:469.

48. Reggiardo, Z., Middlebrook, G. (1975) Serologically active glycolipid families from Mycobacterium bovis BCG. II. Serologic studies on human sera. Am. J. Epidemiol. 100:477.

49. Lenzini, L., Rottoli, P., Rottoli, L. (1977) The spectrum of human tuberculosis. Clin. Exp. Immunol. 27:230.

50. Daniel, T.M., Oxtoby, M.J., Pinto, M.E., Moreno, S.E. (1981) The immune spectrum in patients with Pulmonary Tuberculosis. Am. Rev. Resp. Dis. (Notes). 123:556.

51. Frostoff, J., Lenzini, L., Rottoli, P., Rottoli, L. (1981) Immune complexes in the spectrum of tuberculosis. Tubercle 62:169.

52. Edwards, D., Kirkpatrick, C.H. (1986) The immunology of mycobacterial diseases. (State of Art). Am. Rev. Resp. Dis. 134:1062.

53. Galen, R.S. (1979) New Math in the Lab: Predictive Value Theory. Diagnostic Medicine. Feb:31.

54. Lenzini, L. (1974) Immunita all' infezione: Problematica ancora attuale. Giorn. Batt. Virol. Immunol. 11:67.

55. Bhatnagar, R., Malaviya, A.N., Narayanan, S., et al (1977) Spectrum of immune response abnormalities in different clinical forms of tuberculosis. Am. Rev. Resp. Dis. 115:207.

COLLEZIONE

20

56. Toman, K. (1981) Sensitivity, specificity and predictive value of diagnostic test. Bull. Int. Union Tuberc. 56:18.

57. Boletín Epidemiológico Anual (1983) J.S.M.P., I.M.S.S.

58. Galen, R.S. (1979) New Math in the Lab: Combination Testing. Diagnostic Medicine. May:40.

59. Pacheco, C.R., Rodarte, H. (1982) Congreso Internacional del Centenario del Descubrimiento del Bacilo de la Tuberculosis. Reseña y Conclusiones. México, D.F. (Jul).

60. Winters, W.D., Cox, R.A. (1981) Serodiagnosis of tuberculosis by radioimmunoassay. Am. Rev. Resp. Dis. 124:582.

61. Bardana, E.J. Jr, Mc Clatchy, J.K., Farr, R.S., Minden, P. (1973) Universal occurrence of antibodies on tubercle bacilli in sera from nontuberculous and tuberculous individuals. Clin. Exp. Immunol. 13:65.

62. Mitchison, D.A., Aber, V.R., Ahmad, F.J., Allen, B.W., Devi, S. (1977) Evaluation of a serological test for tuberculosis. Br. Med. J. 1:1383.

*Biblioteca*

63. Carr, R.I., Chakraborty, A.K., Brunda, M.J., Davidson, P.T., Dandle, P.B., Hardtke, M.A., Gilbride, K.J., Minden, P. (1980) Immune complexes and antibodies to RCG in sera from patients with mycobacterial infections. *Clin. Exp. Immunol.* 39:562.
64. García-Ortigoza, E., Gutiérrez-Velázquez, A. (1982) Diagnóstico de la Tuberculosis pulmonar crónica por el método de ELISA. *Rev. Lat-amer. Microbiol.* 24:193.
65. Mescher, W. (1951) Tuberculin-negative tuberculosis. *Am. Rev. of Tuberculosis.* 63:501.
66. Kent, D.C., Schwartz, R. (1967) Active pulmonary tuberculosis with negative tuberculin skin reactions. *Am. Rev. Resp. Dis.* 95:411.
67. Howard, W.L., Klopfenstein, M.D., Steininger, W.J., Woodruff, C.E. (1970) The loss of tuberculin sensitivity in certain patients with active pulmonary tuberculosis. *Chest* 57:530.
68. Ellner, J.J. (1986) Immune dysregulation in human tuberculosis. *J. Lab. Clin. Med.* 108:142.
69. Kathy-Porter, J. (1987) Dinámica de la Tuberculosis Pulmonar. *Gaceta Medica de México.* 123:9.
70. Pacheco, C.R., Olvera, R., Herrera, M. (1980) Panorama epidemiológico y control de la tuberculosis en la República Mexicana. *Sal. Pub. Méx.* 22:251.

71. INEGI (1986) Anuario Estadístico del Estado de Jalisco, Tomo I. Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática. SFP. p. 596.
72. Jagannath, C., Sengupta, D.N. (1983) Serology of tuberculosis. II. Measurement of antibodies to Mycobacterium tuberculosis by a passive haemagglutination test in human tuberculosis. Tubercle 64:201.
73. Rojas, E.O., Guesada, P.F., Anaya, N., Estrada, F.S. (1978) Anticuerpos anti-micobacterianos en tuberculosis. I. La prueba de Contraimmunoelectroforesis. Rev. Invest. Clin. (Mex.) 30:121.
74. Nicholls, A.C. (1975) A serodiagnostic test for tuberculosis. J. Clin. Path. 28:850.
75. Riska, H., McIlmurray, M., Krambovitis, E., et al. (1980) Assessment of the tuberculosis agglutination test. Eur. J. Respir. Dis. 61:310.
76. Kiran, U., Shrinivas. (1985) Soluble antigen fluorescent antibody test in serodiagnosis of pulmonary tuberculosis. Eur. J. Respir. Dis. 67:204.
77. Ivanyi, J., Krambovitis, E., Keen, M. (1983) Evaluation of a monoclonal antibody (TB72) based serological test for tuberculosis. Clin. Exp. Immunol. 54:337.

78. Krambovitis, E., Harris, M., Hughes, D.T.D. (1986) Improved serodiagnosis of tuberculosis using two assay test. J. Clin. Pathol. 39:779.
79. Tandon, A., Saxena, E.P., Saxena, K.C. (1980) Diagnostic potentialities of enzyme-linked immunosorbent assay in tuberculosis using purified tuberculin antigen. Tubercle 61:87.
80. Zeiss, C.R., Kalish, S.B., Erlich, K.S., et al. (1984) IgG antibody to purified protein derivate by Enzyme-linked immunosorbent assay in the diagnosis of pulmonary tuberculosis. Am. Rev. Respir. Dis. 130:485.
81. Garcia-Carreño, F.L., Carvajal, R.E., Hernandez, R. (1986) Enzyme immunoassay using BCG in the serodiagnosis of pulmonary tuberculosis. J. Hyg. 97:483.
82. Daniel, T.M., Murillo, G.L., Sawyer, J.A., et al. (1986) Field evaluation of Enzyme-linked immunosorbent assay for the serodiagnosis of tuberculosis. Am. Rev. Resp. Dis. 134:662.
83. Ma, Y., Wang, Y-M., Daniel, T.M. (1986) Enzyme-linked immunosorbent assay using Mycobacterium tuberculosis Antigen 5 for the serodiagnosis of pulmonary tuberculosis in China. Am. Rev. Resp. Dis. 134:1273.



84. Alde, S.L.M., Pinosco, F., Pelosi, H., et al. (1987) Evaluation of an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) using an Ig G antibody to M. tuberculosis antigen 5 in the diagnosis of active tuberculosis in children. Am. Rev. Resp. Dis. 135(4):A32 Suppl.
85. Gupta, A.K., Jamil, Z., Srivastava, U.K., et al. (1983) Antibodies to purified tuberculin (PPD) in pulmonary tuberculosis and their correlation with PPD skin sensitivity. Indian J. Med. Res. 78:484.
86. Pan, X., Yang, P., Weng, X., et al. (1983) Determination of anti-PPD antibody by ELISA. Chin. J. Tuberc. Respir. Dis. 6:68.
87. Koshino, T., Nishioka, S., Fujimura, M., et al. (1984) ELISA for Ig G antibody to purified protein derivate (PPD) of patients with pulmonary tuberculosis. KeKKaku 59:621.
88. Balestrino, E.A., Daniel, T.M., de Latini, M.B.S., et al. (1984) Serodiagnosis of pulmonary tuberculosis in Argentina by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) of Ig G antibody to Mycobacterium tuberculosis antigen 5 and tuberculin purified protein derivate. Bull. WHO 62:755.
89. Reggiardo, Z., Vazquez, E. (1981) Comparison of enzyme-linked immunosorbent assay and hemagglutination test using mycobacterial glycolipids. J. Clin. Microbiol. 13:1007.

90. Krambovitis, E. (1986) Detection of antibodies to Mycobacterium tuberculosis plasma membrane antigen by enzyme-linked immunosorbent assay. J. Med. Microbiol. 21:257.

91. Daniel, T.M., Balestrino, E.A., Balestrino, O.C., Davidson, P.T., Debanne, S.M., Kataria, S., Kataria, Y.S., Scocozzo, J.E. (1982) The tuberculin specificity in humans of Mycobacterium tuberculosis Antigen 5. Am. Rev. Resp. Dis. 126:600.

92. Chaparas, S.D. (1975) Composition of antigens of various mycobacterial species detected with a Mycobacterium tuberculosis reference serum. Am. Rev. Resp. Dis. 112:1137.

93. Supplement on Future Research in Tuberculosis. (1986) Improvements in the Diagnosis of Tuberculosis. Am. Rev. Resp. Dis. 134:415.

94. Wade, A.A., Cohen, J., Rabson, A.R. (1987) An enzyme-linked immunosorbent assay using adsorbed mycobacterial sonicates for the serodiagnosis of tuberculosis. S. Afr. Med. J. 71:154.

95. Daniel, T.M., Debanne, S.M. (1987) The serodiagnosis of tuberculosis and other mycobacterial diseases by enzyme-linked immunosorbent assay. (State of Art). Am. Rev. Resp. Dis. 135:1137.

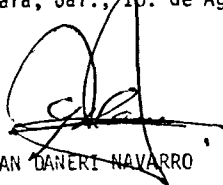
C. DR. CARLOS ASTENGO OSUNA  
DIRECTOR DE LA FACULTAD DE CIENCIAS  
DE LA UNIVERSIDAD DE GUADALAJARA.  
P R E S E N T E .

Por medio de la presente hago constar que fue revisada y aprobada -  
para su publicación la Tesis titulada: "EVALUACION ESTADISTICA DE -  
LAS TECNICAS DE SERODIAGNOSTICO DE TUBERCULOSIS PULMONAR ACTIVA POR  
EL MODELO DEL VALOR PREDICTIVO", desarrollada por el C. Pasante de -  
la Licenciatura en Biología, JOEL ENRIQUE TLACUILO PARRA.

Sin más por el momento, aprovecho la ocasión para reiterarle mi más  
atenta y distinguida consideración.

A T E N T A M E N T E

Guadalajara, Jal., 10. de Agosto de 1988.

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'ADN', with a horizontal line drawn through it.

DR. ADRIAN DANERI NAVARRO  
DIRECTOR DE TESIS



**UNIVERSIDAD DE GUADALAJARA**  
FACULTAD DE CIENCIAS

Expediente.....  
Número 1049/87

Sr. Joel Enrique Tlacuilo Parra  
P r e s e n t e . -

Manifiesto a usted que con esta fecha ha sido -  
aprobado el tema de tesis "EVALUACION ESTADISTICA DE LAS --  
TECNICAS DE SERODIAGNOSTICO DE TUBERCULOSIS PULMONAR ACTIVA  
POR EL MODELO DEL VALOR PREDICTIVO" para obtener la Licen\_\_  
ciatura en Biología.

Al mismo tiempo informo a usted que ha sido ---  
aceptado como Director de dicha Tesis el Dr. Adrian Daneri-  
Navarro.



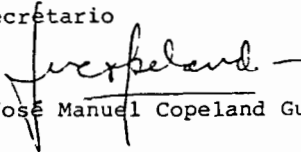
FACULTAD DE CIENCIAS

A T E N T A M E N T E  
"PIENSA Y TRABAJA"  
Guadalajara, Jal., Septiembre 9 de 1987

El Director

Dr. Carlos Astengo Osuna

El Secretario

  
Dr. José Manuel Copeland Gurdiel.

c.c.p. El Dr. Adrian Daneri Navarro, Director de Tesis.-Pte.  
c.c.p. El expediente del alumno.

'mjsd

BOULEVARD A TLAQUEPAQUE Y CORREGIDORA. S.R. TELEFONOS 19-80-54 Y 19-82-92  
GUADALAJARA, JAL.

Al contestar este Oficio citese fecha y numero