

**UNIVERSIDAD NACIONAL DE SAN CRISTÓBAL
DE HUAMANGA**

FACULTAD DE CIENCIAS BIOLÓGICAS

ESCUELA PROFESIONAL DE BIOLOGÍA



TESIS:

**Análisis inmunológico de citoquinas y quimioquinas en
pacientes con tuberculosis activa y latente. Hospital de
San Juan de Lurigancho - Lima. 2024**

Para optar el título profesional de:
BIÓLOGA, ESPECIALIDAD: MICROBIOLOGÍA

PRESENTADO POR:
Bach. Nawal Nuha DE LA PEÑA GALINDO

ASESOR:
Dr. Víctor Luis CÁRDENAS LÓPEZ

COASESOR:
Blgo. Marco Antonio GALARZA PÉREZ

AYACUCHO - PERÚ

2025

A mi madre, por su apoyo constante e incondicional en mi formación profesional, y por ser el pilar que siempre me motiva a seguir mis metas.

AGRADECIMIENTO

A mi *Alma Mater*, la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga, por haberme brindado la formación académica y profesional que ha sido fundamental en mi desarrollo.

A la Facultad de Ciencias Biológicas, la Escuela Profesional de Biología, y al Programa de Estudios de Biología: Microbiología, así como a todos los docentes que la integran, por compartir sus conocimientos y enseñanzas a lo largo de mi trayectoria universitaria.

Al Blgo. Marco Antonio Galarza Pérez, investigador principal del Instituto Nacional de Salud y asesor externo de esta investigación, por su confianza, constante apoyo y valioso asesoramiento en la ejecución, y culminación del presente trabajo de investigación.

Al Programa Nacional de Investigación Científica y Estudios Avanzados (PROCIENCIA) por el financiamiento y apoyo en la elaboración y ejecución del actual proyecto.

Al personal del Área de Innovación y Desarrollo del Centro Nacional de Salud Pública del Instituto Nacional de Salud, por acogerme en sus laboratorios y brindarme los recursos necesarios para la realización de esta investigación, en especial, mi sincero agradecimiento a la TM. Silvia Mirza Capistrano y al Dr. César Sánchez Neira por su constante colaboración y paciencia, brindándome su conocimiento y experiencia durante el desarrollo de este trabajo.

Al Dr. Víctor Luis Cárdenas López, asesor de esta investigación, docente del Programa de Estudios de Biología: Microbiología, por su confianza, valioso acompañamiento y orientación a lo largo de este proceso.

Este trabajo fue financiado por el Programa Nacional de Investigación Científica y Estudios Avanzados, PROCIENCIA - CONCYTEC en el marco de la convocatoria INS - Proyectos de Investigación Básica y Aplicada en Salud INS - Cerrados 2018-01 [Convenio N°018-2019-FONDECYT]

ÍNDICE GENERAL

	Pág.
DEDICATORIA	ii
AGRADECIMIENTOS	iii
ÍNDICE GENERAL	v
ÍNDICE DE TABLAS	vii
ÍNDICE DE FIGURAS	viii
ÍNDICE DE ANEXOS	ix
RESUMEN	x
I. INTRODUCCIÓN	1
II. MARCO TEÓRICO	3
2.1. Antecedentes	3
2.1.1. A nivel internacional	3
2.1.2. A nivel nacional	6
2.2. Marco conceptual	7
2.2.1. Tuberculosis	7
2.2.2. Tuberculosis latente	7
2.2.2. Tuberculosis activa	7
2.2.3. Citoquinas	8
2.2.4. Quimioquinas	8
2.3. Bases teóricas	8
2.3.1. <i>Mycobacterium tuberculosis</i> complex	8
2.3.2. Clasificación	9
2.3.3. Epidemiología	9
2.3.4. Inmunología	10
2.3.4.1. Respuesta de inmunidad innata	10
2.3.4.2. Respuesta de inmunidad celular	12
2.3.5. Diagnóstico	14
2.3.6. Tratamiento	18
III. MATERIALES Y MÉTODOS	21
3.1. Zona de estudio	21
3.1.1. Ubicación política	21
3.1.2. Ubicación geográfica	21

3.2. Población	21
3.3. Muestra	21
3.3.1. Sistema de muestreo	23
3.4. Tipo de investigación	23
3.5. Diseño de investigación	23
3.6. Metodología y recolección de datos	23
3.6.1. Métodos y procedimientos	23
3.7. Análisis estadístico	28
IV. RESULTADOS	29
V. DISCUSIÓN	44
VI. CONCLUSIONES	50
VII. RECOMENDACIONES	51
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	52
ANEXOS	60

ÍNDICE DE TABLAS

	Pág
Tabla 1. Clasificación taxonómica de <i>Mycobacterium tuberculosis</i> .	9
Tabla 2. Resultados de baciloscopia mediante tinción de Ziehl – Neelsen	14
Tabla 3. Resultados de baciloscopia por la técnica de tinción con Auramina O.	15
Tabla 4. Esquemas, medicamentos y dosis recomendados para la Terapia Preventiva de la Tuberculosis (TPT) según la NTS N° 221-MINSA/DGIESP-2024.	19
Tabla 5. Esquemas para tratamiento de la Tuberculosis.	20
Tabla 6. Interpretación de los resultados del QuantiFERON-TB Gold Plus.	27
Tabla 7. Características sociodemográficas de los pacientes con tuberculosis latente, activa y controles sanos. Hospital San Juan de Lurigancho. Lima 2024	30
Tabla 8. Concentraciones medias y medianas (RIQ) de citoquinas en sobrenadantes de QTF tubo TB1, comparadas entre tuberculosis latente (TBL), tuberculosis activa (TBA) y controles sanos (CS). Valores expresados en pg/mL.	32
Tabla 9. Concentraciones medias y medianas (RIQ) de quimioquinas en sobrenadantes de QTF tubo TB2, comparadas entre tuberculosis latente (TBL), tuberculosis activa (TBA) y controles sanos (CS). Valores expresados en pg/mL.	33
Tabla 9. Concentraciones medias y medianas (RIQ) de citoquinas en sobrenadantes de QTF tubo TB1, comparadas entre tuberculosis latente (TBL), tuberculosis activa (TBA) y controles sanos (CS). Valores expresados en pg/mL.	34
Tabla 9. Concentraciones medias y medianas (RIQ) de quimioquinas en sobrenadantes de QTF tubo TB2, comparadas entre tuberculosis latente (TBL), tuberculosis activa (TBA) y controles sanos (CS). Valores expresados en pg/mL.	35

ÍNDICE DE FIGURAS

	Pág
Figura 1. Tinción de Ziehl-Neelsen. Muestra positiva (++)	15
Figura 2. Microfotografía de <i>Mycobacterium tuberculosis</i> coloreada con Auramina.	16
Figura 3. Niveles de FLT-3L en el Tubo TB1-Nil en pacientes con tuberculosis latente y activa. Hospital San Juan de Lurigancho. Lima 2024.	36
Figura 4. Niveles de GCSF en el Tubo TB1-Nil en pacientes con tuberculosis latente y activa. Hospital San Juan de Lurigancho. Lima, 2024.	37
Figura 5. Niveles de GM-CSF en el Tubo TB2-Nil en pacientes con tuberculosis latente y activa. Hospital San Juan de Lurigancho. Lima, 2024.	38
Figura 6. Niveles de INF-g en el Tubo TB1-Nil y TB2-Nil en pacientes con tuberculosis latente y activa. Hospital San Juan de Lurigancho. Lima, 2024	39
Figura 7. Niveles de IL-1RA en el Tubo TB1-Nil y TB2-Nil en pacientes con tuberculosis latente y activa. Hospital San Juan de Lurigancho. Lima, 2024.	40
Figura 8. Niveles de IL-2 en el Tubo TB1-Nil y TB2-Nil en pacientes con tuberculosis latente y activa. Hospital San Juan de Lurigancho. Lima, 2024.	41
Figura 9. Niveles de IL-5 en el Tubo TB1-Nil y TB2-Nil en pacientes con tuberculosis latente y activa. Hospital San Juan de Lurigancho. Lima, 2024.	42
Figura 10. Niveles de IP-10 en el Tubo TB1-Nil y TB2-Nil en pacientes con tuberculosis latente y activa. Hospital San Juan de Lurigancho. Lima, 2024.	43
Figura 11. Toma de muestra a los pacientes.	69
Figura 12. Agitado e incubado de las muestras 37° C por 24 horas.	60
Figura 13. Centrifugado de los tubos a 3500 rpm durante 10 minutos.	70
Figura 14. Separación del plasma en viales para el procesamiento.	70
Figura 15. Procedimiento del ensayo de QuantiFERON – TB Plus.	71
Figura 16. Procedimiento Ensayo Luminex en los Laboratorios de Investigación y Desarrollo Abraham Vaisberg Wolach de la Universidad Peruana Cayetano Heredia.	72
Figura 17. Procedimiento Ensayo Luminex en los Laboratorios de Investigación y Desarrollo Abraham Vaisberg Wolach de la Universidad Peruana Cayetano Heredia.	73
Figura 18. Fotografía junto a los asesores que guiaron el desarrollo del presente estudio	74

ÍNDICE DE ANEXOS

	Pág
Anexo 1. Instrumento de recolección de datos – encuesta.	61
Anexo 2. Consentimiento informado.	64
Anexo 3. Resultados de la prueba de QuantiFERON-TB Plus.	67
Anexo 4. Autorización remitida por el Hospital San Juan de Lurigancho al investigador principal del proyecto “Evaluación del perfil inmunológico y transcriptómico en pacientes con diferentes estadios clínicos de tuberculosis latente”	68
Anexo 5. Evidencias fotográficas del desarrollo de la investigación en el Instituto Nacional de Salud.	69
Anexo 6. Evidencias fotográficas del desarrollo de la investigación en la Universidad Peruana Cayetano Heredia.	72
Anexo 7. Operacionalización de variables	75
Anexo 8. Matriz de consistencia	76
Anexo 9. Lista de abreviaciones	77

RESUMEN

La presente investigación evaluó el perfil inmunológico de citoquinas y quimioquinas de pacientes con tuberculosis latente y activa en el Hospital San Juan de Lurigancho-Lima, durante el año 2024. El estudio fue de tipo observacional, e incluyó a 56 participantes clasificados en tres grupos: 28 controles sanos (CS), 17 pacientes con diagnóstico de tuberculosis latente (TBL) y 11 pacientes con diagnóstico de tuberculosis activa (TBA) seleccionados mediante muestreo no probabilístico por conveniencia teniendo como hipótesis que existen diferencias estadísticamente significativas en los niveles de citocinas entre individuos con tuberculosis activa, tuberculosis latente y controles sanos. Cada participante firmó el consentimiento informado y posteriormente se les extrajo muestras de sangre total. Con el plasma de cada uno se realizó el ensayo de QuantiFERON-TB Gold Plus, el cual sirvió como prueba de tamizaje diferencial entre control sano y tuberculosis latente. Los niveles de citoquinas y quimioquinas fueron analizados mediante la tecnología Luminex. La comparación estadística entre grupos de estudio se realizó con la prueba no paramétrica Kruskal-Wallis, seguida del análisis post hoc de Dunn para identificar diferencias estadísticas específicas. Los resultados mostraron diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.05$) en la expresión de determinadas citoquinas entre los grupos TBA, TBL y CS. Las citoquinas con mayor potencial discriminativo fueron IL-1RA, IL-2, IL-5, IFN- γ e IP-10, tanto en los tubos TB1 como TB2 del ensayo QuantiFERON. En particular, el IFN- γ , aunque es un marcador clave en los ensayos de ELISA basados en la liberación de Interferón gamma (IGRA), mostró una capacidad discriminativa relevante entre TBL, TBA y CS cuando se analizó en conjunto con otras citoquinas y quimioquinas. Entre ellas, IP-10 e IL-1RA destacan como posibles biomarcadores inmunológicos para diferenciar entre los estadios clínicos de tuberculosis al presentar diferencias consistentes entre los grupos evaluados.

Palabras clave: Tuberculosis, tuberculosis latente, biomarcadores, citoquinas, Luminex, QuantiFERON TB – Plus.

I. INTRODUCCIÓN

La tuberculosis (TB) es una de las enfermedades infecciosas más importantes a nivel mundial. En 2023, se estimó que 10,8 millones de personas aproximadamente contrajeron tuberculosis en 2023, lo que muestra un ligero aumento en comparación con los 10,7 millones de 2022 y los 10,1 millones de 2020. Durante el mismo año, la tuberculosis fue responsable de aproximadamente 1,25 millones de muertes (*Global Tuberculosis Report, 2024*). En Perú, la tuberculosis es un problema de salud pública, con casos concentrados predominantemente en Lima y Callao, que en conjunto representan el 56% de los casos a nivel nacional. La mayoría de los individuos infectados con *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) permanecen en un estado conocido como infección tuberculosa latente (TBL), en el cual el sistema inmunológico contiene a la bacteria sin eliminarla por completo, y el individuo no presenta síntomas clínicos ni evidencia radiológica de la enfermedad activa. Sin embargo, se estima que aproximadamente el 10% de estos individuos eventualmente desarrollará tuberculosis activa (TBA) (World Health Organization, 2025). Los pacientes con TBA típicamente presentan síntomas respiratorios y los exámenes radiológicos revelan enfermedad pulmonar activa, con resultados baciloscópicos y/o de cultivo positivos. A la actualidad se disponen de diversos métodos de diagnóstico de la tuberculosis, basadas en observación microscópica y pruebas inmunológicas. Dentro de las pruebas inmunológicas se cuenta con el ensayo QuantiFERON®-TB y ELISPOT-TB.

El ensayo QuantiFERON®-TB Plus (QFT-Plus) es una prueba inmunológica que cuantifica la citocina interferón gamma (IFN- γ) en respuesta a péptidos derivados de antígenos específicos de MTB como ESAT-6 (Early Secreted Antigenic Target-6) y CFP-10 (Culture Filtrate Protein-10), los cuales se encuentran en el complejo *M. tuberculosis*, incluyendo *M. bovis*, pero están ausentes en las cepas de la vacuna BCG y la mayoría de micobacterias no tuberculosas (CDC, 2024). Este ensayo presenta una alta sensibilidad, pero no puede diferenciar tuberculosis latente de tuberculosis activa (Mack et al., 2009).

Frente a la infección por MTB, el sistema inmunológico del hospedero reacciona secretando citoquinas y quimioquinas como respuesta inmune a la invasión bacteriana. Las citoquinas tienen un papel importante en las respuestas inmunitarias mediadas por células a la infección por MTB participando en la activación, modulación y mantenimiento de la inmunidad celular. (Wu et al., 2017).

El presente trabajo de tesis buscó evaluar la respuesta inmunológica de infección micobacteriana mediante la cuantificación de un set de 38 citoquinas y quimioquinas en individuos sanos, pacientes con tuberculosis latente y pacientes con tuberculosis activa.

Objetivo general

Evaluar el perfil inmunológico de pacientes con tuberculosis latente y activa en el Hospital San Juan de Lurigancho-Lima. 2024.

Objetivos específicos

1. Determinar los niveles de expresión de citoquinas y quimioquinas en controles sanos, en pacientes con tuberculosis latente y en pacientes con tuberculosis activa.
2. Identificar posibles biomarcadores inmunológicos que permitan diferenciar entre tuberculosis latente, tuberculosis activa y controles sanos.

II. MARCO TEÓRICO

2.1. Antecedentes

2.1.1. A nivel internacional

En Corea del Sur realizaron un estudio donde evaluaron a 33 pacientes con TBA, 20 TBL y 26 CS, los cuales fueron seleccionados en base a resultados de QuantiFERON, para identificar un biomarcador que ayude a la discriminación entre TBL y TBA. A partir de muestras de plasma, observaron que IL-2, IL-6, IL-10, IL-13, TNF- α , IFN- γ , MIG e IP-10 fueron más útiles para discriminar TBA de la TBL, además, la mayoría de los pacientes mostraron una mayor producción de IP-10 frente a antígenos de MTB que frente a mitógenos a nivel individual, y fue el indicador más fuerte de infección activa frente a TBL (Jeong et al., 2015).

En una investigación realizada en Noruega, analizaron 27 biomarcadores entre citoquinas y quimioquinas en sobrenadantes de QFT de 17 pacientes con TBA, 48 pacientes con TBL y 16 controles sanos, mediante la tecnología Luminex. Se mostró que los niveles de IL-1RA, IL-13, IL-2, IL-15, IFN- γ , IP-10 y MCP -1 distinguieron los grupos de TBA y TBL de los controles sanos. Los niveles de IL-1ra, IL-2 e IP-10 diferenciaron significativamente entre los pacientes con resultado de QFT entre 0.35-0.7 UI/mL de los controles sanos ($p \leq 0.001$), siendo IP-10 la quimiocina que mostró mayor discriminación entre pacientes con TB (latente o activa) que en controles sanos (Wergeland et al., 2016).

En Tokyo, evaluaron a 31 pacientes con TBA, 29 pacientes con TBL y 10 controles sanos, para identificar biomarcadores diferenciales entre TBA y TBL. Analizaron 27 citoquinas en sobrenadantes de QFT tanto de muestras de sangre estimuladas por

antígenos específicos (TBAg) como de muestras de control negativo. Los resultados demostraron que IFN- γ , IL-1RA, IL-8 y MCP-1 fueron significativamente mayores en los pacientes con TBA en comparación con los pacientes con TBL. En comparación con cada citocina única, en el ensayo combinado para IFN- γ , IL-1RA, IL-8 y MCP-1 mostraron un mayor ratio de positividad para el diagnóstico de la TBA. Así mismo, se observó que MCP-1 e IL-5 pueden ser potenciales biomarcadores para distinguir TBA de la TBL (Suzukawa et al., 2016).

En China, identificaron patrones de citoquinas característicos de TBA y TBL en 25 pacientes con TBA, 36 pacientes con TBL y 31 controles sanos, analizando la cuantificación de 27 citoquinas después de la estimulación con PPD (derivado proteico purificado) mediante un sistema de ensayo Luminex. Los niveles de IL-2, IL-10, IFN- γ , IP-10 y TNF- α fue mayor en el grupo de pacientes con TBL que en el grupo de TBA, entre estas citoquinas, IL-2 e IL-10 mostraron mayor potencial diagnóstico, siendo posibles biomarcadores para distinguir la TBA de la TBL y controles sanos (Wu et al., 2017).

En Corea del Sur, realizaron un estudio donde evaluaron 29 biomarcadores entre citoquinas y quimioquinas mediante el ensayo Luminex en sobrenadantes del ensayo QFT de 48 pacientes con TBA, 15 pacientes con TBL y 13 controles sanos para obtener posibles biomarcadores para la discriminación entre la TBA y TBL. Como resultado, los niveles de EGF, GM-CSF, IL-5, IL-10, VEGF, TNF- α y una relación de biomarcadores específicos de MTB entre IL -2 e IFN- γ fueron significativamente más altas en pacientes con TBL que en pacientes con TBA (Won et al., 2017).

En Kenya, evaluaron a 19 pacientes con TBA, 16 pacientes con TBL y 8 controles sanos para identificar potenciales biomarcadores para distinguir TBA de TBL en sobrenadantes de QTF-GIT mediante un sistema de ensayo Luminex. Los resultados sugirieron que IL-17F, MIP-3a, IL-13, IL-17A, IL-5, IL-9, IL-1b e IL-2 además de IFN- γ , podrían discriminar entre los estados de TB (Kamakia et al., 2017).

En China, analizaron en muestras de plasma estimuladas y no estimuladas con antígeno MTB, citoquinas y quimioquinas para identificar biomarcadores del hospedero que puedan estar asociados con TBA y TBL. Se enrolaron 20 pacientes con TBA, 10 pacientes con TBL y 9 controles sanos, dando como resultado que de las 71 citoquinas y quimioquinas evaluadas usando ensayos Luminex, los niveles de IL-8, IP-10, MIP-1a, y IL-2Ra en plasma no estimulada; y los niveles de IL-8, VEGF, y MCP-3 en plasma estimulada con antígeno de MTB son potenciales biomarcadores

para diferenciar entre los pacientes con TBA de los pacientes con TBL (Yao et al., 2017).

En Italia, evaluaron las concentraciones de 48 citoquinas y quimioquinas en plasma de 27 pacientes con TBA, 32 pacientes con TBL y 20 controles sanos mediante el ensayo Luminex. Los resultados revelaron que las concentraciones de IL-2, MIG, SCF, TRAIL, b-NGF, IL-12-p40, IL-2Ra, IL-13, IFN- γ , IP-10, LIF mostraron niveles significativamente más altos en los pacientes con TBL y TBA en comparaciones con los controles sanos (La Manna et al., 2018a).

En Etiopía, evaluaron marcadores inmunológicos que discriminen los estadios de la infección por MTB. Analizaron 40 citoquinas/quimioquinas a partir de sobrenadantes de plasma estimulados y no estimulados con antígenos de MTB en 30 pacientes con TBA, 30 pacientes con TBL y 30 controles sanos. Los resultados revelaron que los niveles de IFN- γ e IL-1 α , IL-2 e IL-17 fueron significativamente mayores en el grupo TBL que en los controles sanos. Por otro lado, los niveles IFN- γ y las quimioquinas RANTES y MIP-1 β fueron elevadas en pacientes con TBA en comparación con los controles sanos. Además, los niveles de IL-12p40 y sTNF-RII fueron más altos en pacientes con TBA en comparación con los pacientes con TBL y los controles sanos (Teklu et al., 2018).

En Australia, analizaron en muestras sanguíneas de 38 pacientes con TBA, 43 pacientes con TBL, 16 controles enfermos (infecciones del tracto respiratorio inferior no relacionadas con TB) y 33 controles sanos. Mediante el ensayo Luminex, las cuantificaciones de IL-1ra, IL-10 y TNF- α fueron mayores en los participantes con TBA que en TBL. Además, las concentraciones de IFN- γ , IL-1ra, IL-2, IL-10, IL-13, TNF- α , IP-10 y MIP-1 β fueron más altas en los pacientes con TBL que en los controles sanos (Clifford et al., 2019a).

En China, analizaron la expresión de 38 citoquinas plasmáticas en 50 pacientes con TBA, 49 pacientes con TBL y 50 controles sanos mediante ensayo Luminex. Los resultados mostraron que los niveles de IL-10, IL-1 α , IP-10, MCP-1 y TNF- α fueron mayores en los pacientes con TBL en comparación con los controles sanos. Asimismo, los niveles de Eotaxina, MDC y MCP-1 fueron significativamente más altos en los pacientes con TBA en comparación con los pacientes con TBL. Al analizar el área bajo la curva (AUC), se observó que MCP-1 presentó un AUC estadísticamente significativo mayor que los otros dos biomarcadores, lo que sugiere que MCP-1 es un biomarcador plasmático más específico y sensible para distinguir la TBA de la TBL (Luo et al., 2019).

En un estudio realizado en China, analizaron 45 citoquinas en la sangre periférica de 30 pacientes con TBA, 30 pacientes con TBL y 30 controles sanos, utilizando ensayo Luminex. Los resultados mostraron que IL-23 estaba significativamente elevada en los pacientes con TBA y disminuida en los pacientes con TBL en comparación con los controles sanos. IL-21 también se incrementó notablemente en los pacientes con TBA en comparación con los pacientes con TBL. En contraste, la IL-1 β estaba disminuida tanto en los pacientes con TBA como en los con TBL en comparación con los controles sanos. IL-22 se encontró elevada en los pacientes con TBL y marcadamente aumentada en los pacientes con TBA. Finalmente, la IL-18 fue significativamente elevada en los pacientes con TBA en comparación con los controles sanos (He et al., 2020).

En China, evaluaron 40 quimioquinas en 96 pacientes con TBA, 52 pacientes con TBL y 60 controles sanos mediante ensayo Luminex. Los resultados revelaron que tanto CCL8 como CXCL9 presentaron niveles significativamente más altos en los pacientes con TBA en comparación con los pacientes con TBL y los controles sanos. Además, el uso combinado de estas dos quimioquinas mejoró significativamente la eficiencia diagnóstica (Li et al., 2023).

En China, realizaron un análisis de citoquinas basado en resultados de QTF en 20 pacientes con TBA, 15 pacientes con TBL, 10 pacientes con tuberculosis previa de trabajadores de salud y 10 controles sanos mediante ensayo Luminex. Las muestras fueron estimuladas con los antígenos QFT-Plus TB1 y TB2 dando como resultado que los niveles de todas las citoquinas (IFN- γ , TNF- α , IL-2, IL-6, IL-5, IL-10, IP-10, IL-1Ra, CXCL-1 y MCP-1) excepto IL-5 en el tubo TB2 fueron más altos en los pacientes con TBA que en los controles sanos. Además, los niveles de IL-1Ra mostraron un AUC más alto para distinguir la infección por TBA de los controles sanos seguido de IP -10 que mostró niveles más altos para distinguir TBA de los que no, así también los niveles de IP-10 en el tubo TB1 como en el TB2 demostraron el AUC más grande para distinguir a los pacientes con TBA de TBL (Zhang et al., 2024).

2.1.2. A nivel nacional

En Lima, evaluaron una combinación de péptidos antigénicos y citoquinas para discriminar entre TBA y TBL. Enrolaron a 54 pacientes con TBA y 51 pacientes con TBL. Sintetizaron péptidos de 20 aminoácidos con secuencias superpuestas de 10 aminoácidos los cuales se utilizaron para estimular células inmunes *in vitro*. Posteriormente, se analizó el sobrenadante de los cultivos celulares mediante la tecnología Luminex, cuantificando la expresión de 40 citoquinas y quimioquinas.

Como resultado se obtuvo que IL-1RA resultó ser el analito más útil para discriminar entre TBA y TBL, ya que se encontró en niveles significativamente más altos en los sobrenadantes de células de TBA. (Sanchez et al., 2023).

2.2. Marco conceptual

2.2.1. Tuberculosis

La tuberculosis es una enfermedad infecciosa causada por bacilos del género *Mycobacterium*, incluidos en el denominado complejo *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*, *M. bovis* y *M. africanum*) y por otras especies de micobacterias oportunistas potencialmente patógenas para el hombre (Lozano, 2002). Estas bacterias generalmente atacan a los pulmones, pero también pueden atacar otras partes del cuerpo, como los riñones, la columna vertebral y el cerebro. No todas las personas infectadas por MTB llegan a desarrollar la enfermedad activa. Por eso, existen dos formas de presentación de la enfermedad: la infección de tuberculosis latente (TBL, por sus siglas en inglés) y la tuberculosis activa (TBA) (CDCTB, 2019).

2.2.2. Tuberculosis latente

Es sabido que la exposición frecuente a MTB puede conducir a dos caminos: 1) eliminación de la bacteria o 2) persistencia del patógeno. Si el patógeno no es eliminado, puede persistir en un estado latente o quiescente. Por lo general, el individuo desarrollará resultados positivos de TST e IGRA, pero no presentará síntomas (M. Pai, Behr, et al., 2016).

La TBL puede definirse como un estado asintomático sin evidencia clínica o radiológica de enfermedad activa, pero con organismos viables de MTB dentro de los tejidos (Dheda et al., 2010).

En nuestro país, la *Norma Técnica de Salud para la Prevención y Control de la Tuberculosis* define como tuberculosis latente a la infección por MTB en personas que están asintomáticas (MINSA, 2024).

Se estima que aproximadamente una tercera parte de la población mundial tiene tuberculosis latente (Price & Nguyen, 2025), lo que lo convierte en un desafío para el control de esta enfermedad a nivel global.

2.2.2. Tuberculosis activa

La tuberculosis activa es una enfermedad multiorgánica producida por MTB cuando el sistema inmunitario es incapaz de contener la infección (Jilani et al., 2025). La TBA es altamente contagiosa y se transmite por vía aérea principalmente a través de gotas respiratorias que el hospedero puede expulsar al estornudar o toser incluso hablar.

Los pacientes con TBA presentan síntomas clínicos tales como tos, fiebre, pérdida de peso, sudores nocturnos, fatiga y el diagnóstico generalmente puede ser confirmado con baciloscopia de esputo, cultivo y pruebas moleculares (M. Pai, Nicol, et al., 2016).

La Norma Técnica de Salud para la Prevención y Control de la Tuberculosis no ofrece una definición literal de TBA, sin embargo establece criterios operativos y diagnósticos relacionados. Describe a la tuberculosis pulmonar que es la forma más común de presentación de la enfermedad y la principal fuente de contagio, clasificándola como bacteriológicamente confirmada (cuando se detecta el bacilo en esputo) o clínicamente diagnosticada (cuando hay confirmación bacteriológica pero sin confirmación bacteriológica) (MINSA, 2024).

2.2.3. Citoquinas

Las citoquinas son glicoproteínas sintetizadas y secretadas por células inmunes como monocitos, macrófagos, células T, células B y células NK. Tiene una variedad de funciones biológicas como la regulación del crecimiento celular, la diferenciación, la respuesta inmune, la maduración, la inflamación, el crecimiento tumoral. Los niveles de citoquinas en el hospedero varían en las diferentes etapas de la infección por MTB, y pueden servir como posibles biomarcadores para diferenciar TBL de TBA (Luo et al., 2019).

2.2.4. Quimioquinas

Las quimioquinas son pequeñas citoquinas quimiotácticas de 8 a 10 kDa, que actúan como señales constitutivas que funcionan para formar tejidos linfoides secundarios y como señales inducibles en respuesta al estrés fisiológico, como los estímulos inflamatorios, incluida la infección (Algood et al., 2003).

2.3. Bases teóricas

2.3.1. Complejo *Mycobacterium tuberculosis*

Este grupo engloba a un grupo de micobacterias que presentan >95% de homología en su ADN y que es designado como complejo *M. tuberculosis*. *Mycobacterium bovis*, *M. bovis* BCG (una cepa variante de laboratorio utilizada en vacunación y en instilaciones vesicales en pacientes con neoplasia de vejiga), *Mycobacterium africanum* (principal causante de la TB en África tropical), *Mycobacterium microti* (causante de la TB en roedores, llamas y otros mamíferos) y *Mycobacterium canettii* forman parte de este grupo además de *M. tuberculosis* (Dorronsoro & Torroba, 2007). Todas las especies del género *Mycobacterium* tienen un alto porcentaje de ácido micólico en su pared celular, lo que hace que estas bacterias sean cerosas e

hidrofóbicas. Esta estructura única de la pared celular altera los procedimientos de tinción estándar, como la tinción de Gram. Debido a su alto contenido de ácido micólico en la pared celular, las micobacterias a menudo se tiñen mediante las tinciones de Ziehl-Neelsen o Kinyoun (Becken et al., 2023).

2.3.2. Clasificación

Tabla 1. Clasificación taxonómica de MTB

Dominio	Bacteria
Filo	Actinobacteria
Clase	Actinobacteria
Orden	Actinomycetales
Familia	Mycobacteriaceae
Género	Mycobacterium
Especie	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>

Fuente: (Montalla, 2021)

2.3.3. Epidemiología

En el año 2022, la tuberculosis se convirtió en la segunda enfermedad infecciosa que más ha causado en todo el mundo después de la COVID-19. También fue la principal causa de muerte entre las personas con VIH y una de las principales causas de muertes relacionadas con la resistencia a los antimicrobianos. A nivel mundial, se estimó que 10.6 millones de personas enfermaron de tuberculosis, y 1.3 millones fallecieron por esta causa; de ellas, 167.000 tenían coinfección con el VIH (*Tuberculosis - OPS/OMS | Organización Panamericana de la Salud, 2024*)

En todos los países, durante la pandemia por el SARS-CoV-2, redujeron la cantidad de personas diagnosticadas con tuberculosis, interrumpiendo así el proceso de identificación de casos a lo largo de varios años, redoblando así esfuerzos para controlar la infección por *M. tuberculosis* (*Centro Nacional de Epidemiología y Control de Enfermedades, 2023*).

La tasa de mortalidad por enfermedad de TB es alta (alrededor del 50%); sin embargo, los tratamientos recomendados actualmente (un curso de 4 a 6 meses de medicamentos antituberculosos), pueden lograr que el 85% de las personas puedan curarse. En 2023, la tuberculosis causó un aproximado de 1.25 millones de muertes y fue probablemente la principal causa de muerte por una sola enfermedad

infecciosa, superando al COVID-2019. El 87% de los casos globales se concentraron en 30 países con alta carga de TB como India, Indonesia y China. (*Global Tuberculosis Report, 2024*).

Perú es considerando el segundo país con el mayor número de casos estimados de TB en la región de Las Américas, después de Brasil, y se ubica entre los primeros 30 países con más alta carga estimada de tuberculosis multirresistente (TB-MDR) a nivel mundial (*Red de Salud Huaura, 2023*).

Según el Ministerio de Salud del Perú (MINSA DPCTB, 2025), la tuberculosis continúa representando un importante problema de salud pública. En 2024, se notificaron 22,417 casos de tuberculosis, de los cuales 20,252 fueron casos nuevos y 14,446 correspondieron a tuberculosis pulmonar con frotis positivo, lo que refleja un incremento sostenido en la detección bacteriológica en comparación con años previos. Las tasas de morbilidad e incidencia presentaron una disminución notable en 2020 a causa de la pandemia de COVID-19, con una posterior recuperación progresiva.

Es relevante destacar que la incidencia de TBP confirmada bacteriológicamente (TBP CB) alcanzó su punto más alto desde 2020, con 42.4 por 100,000 habitantes (MINSA DPCTB, 2025), lo cual puede atribuirse a una mejora en el acceso al diagnóstico y en la capacidad de detección de casos por parte del sistema de salud.

2.3.4. Inmunología

2.3.4.1. Respuesta de inmunidad innata

Cuando MTB llega al espacio alveolar se enfrenta a los macrófagos alveolares, que constituyen la primera línea de defensa inmunitaria. Este primer contacto es crucial, ya que determina si la infección será controlada o si progresará hacia la enfermedad activa. La fagocitosis de *M. tuberculosis* es mediada principalmente por los macrófagos alveolares, un proceso que se ve facilitado por el surfactante A, producido por las células epiteliales alveolares tipo II, el cual incrementa la interacción entre la micobacteria y los macrófagos.

MTB ha desarrollado múltiples mecanismos para inducir su propia fagocitosis y entrar en los macrófagos alveolares a través de diferentes receptores: el receptor CD14, que reconoce componentes de la micobacteria; los receptores Fc, que interactúan con anticuerpos que han opsonizado previamente a la micobacteria; y los receptores de complemento (CR1, CR3 y CR4), que facilitan la internalización del patógeno al reconocer moléculas del sistema de complemento depositadas en su superficie. Otros receptores involucrados en la fagocitosis incluyen los receptores de manosa,

que reconocen el lipoarabinomano (LAM) de la pared celular micobacteriana, los receptores scavengers, que detectan componentes lipídicos de la micobacteria, y los receptores para el surfactante A, que potencian la interacción entre MTB y los macrófagos.

Además de estos mecanismos de entrada, MTB interactúa con receptores de tipo Toll (TLR), como TLR2 y TLR4, en los macrófagos alveolares, desencadenando una respuesta inflamatoria a través de la producción de citoquinas como secretan una serie de citoquinas y quimioquinas proinflamatorias, como el factor de necrosis tumoral- α (TNF- α), la interleucina-1 β (IL-1 β), IL-6, IL-23 y el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF) (Chai et al., 2020). La señalización intracelular de estos receptores es mediada por la molécula adaptadora MyD88, aunque algunos estudios sugieren que la respuesta inmune puede activarse parcialmente en ausencia de esta molécula. No obstante, la deficiencia de TLRs en modelos experimentales ha demostrado una mayor susceptibilidad a la infección por MTB.

Las CD_s (células dendríticas) derivadas de monocitos pueden reconocer MTB en colaboración con la molécula de adhesión intercelular 3 específica de DC que captura no integrina (DC-SIGN) y el receptor tipo toll (TLR) y matar a *M. tuberculosis* al regular positivamente IL-1 α , IL-1 β , IL-10 y la óxido nítrico sintasa inducible (iNOS) (Mayer-Barber et al., 2011; Tailleux et al., 2002). Después de la fagocitosis de *M. tuberculosis*, las DC migran a los ganglios linfáticos circundantes y presentan los antígenos de MTB para cebar los linfocitos T CD4 (Chai et al., 2020).

Durante la fagocitosis, MTB será incluida en un fagosoma dentro del macrófago. Luego, el fagosoma se fusiona con un lisosoma para formar el fagolisosoma, donde el patógeno es degradado por enzimas lisosomales. Los fragmentos antigénicos resultantes son procesados y presentados en moléculas del Complejo Mayor de Histocompatibilidad (CMH), donde las moléculas de MCS clase II presentan antígenos a linfocitos T CD4+, mientras que las de MCS clase I lo hacen a linfocitos T CD8+. Esta capacidad de los macrófagos de actuar como células presentadoras de antígenos (CPA) será crucial para la transición de la respuesta inmune innata a la respuesta adaptativa, que depende del reconocimiento específico entre diferentes células inmunitarias y la secreción de factores solubles como citoquinas y quimioquinas.

Un mecanismo importante de evasión inmunitaria utilizado por MTB es la inhibición de la expresión del gen HLA-DR, el cual está regulado por la citocina IFN- γ . La

reducción en la expresión de HLA-DR compromete la presentación antigénica a los linfocitos T CD4+, lo que puede llevar al establecimiento de una infección latente. Sin embargo, aún no se comprende completamente por qué algunos individuos logran controlar la infección mientras que otros son más susceptibles a la inhibición de este mecanismo.

2.3.4.2. Respuesta de inmunidad celular

La inmunidad adaptativa en la TB depende de la efectividad de la respuesta inmunitaria innata y no se desencadena inmediatamente; tiene un intervalo de 2 a 3 semanas, que puede ser propicio para la colonización de MTB (Jasenosky et al., 2015).

Las células dendríticas (CDs) son células presentadoras de antígenos profesionales que inician la inmunidad adaptativa mediante la presentación de antígenos de MTB en el complejo mayor de histocompatibilidad (MCS), moléculas coestimuladoras y citoquinas. Tras la infección, las células dendríticas maduran y migran a los ganglios linfáticos que drenan los pulmones para iniciar respuestas de células T específicas de antígeno, que dependen del receptor de quimiocina CCR7 y sus quimioquinas correspondientes CCL19 y CCL21 (Wolf et al., 2007). Además, IL-12, una citocina secretada por las células mieloides e importante para la inducción de respuestas de IFN- γ , es necesaria para la migración de DC durante la infección por MTB (Khader et al., 2006).

Las CDs desempeñan un papel esencial en la activación de la respuesta inmune adaptativa contra MTB ya que procesan y presentan antígenos a los linfocitos T como se mencionó anteriormente. Sin embargo, MTB ha desarrollado estrategias para evadir esta respuesta, afectando la capacidad de las CDs para procesar y presentar antígenos de manera eficiente. Se ha demostrado que las CDs infectadas migran a los ganglios linfáticos pulmonares, donde secretan antígenos solubles no procesados de MTB, los cuales son fagocitados por CDs residentes no infectadas (Srivastava & Ernst, 2014). Si bien este mecanismo podría facilitar la activación de células T, también puede beneficiar al patógeno al desviar los antígenos de la vía de presentación por MCS clase II, reduciendo la activación efectiva de los linfocitos T CD4 (Srivastava et al., 2016).

MTB interfiere con la maquinaria de presentación antigénica de las CDs, lo que incluye la expresión de moléculas del MCS, la coestimulación y la producción de citoquinas. Se ha descrito ampliamente que MTB inhibe la presentación de antígenos por macrófagos a través de la alteración de la maduración del fagosoma y la

inhibición del activador transcripcional de MCS clase II, impidiendo la expresión de estas moléculas (Pai R. K. et al., 2003; Pennini et al., 2007; Ramachandra et al., 2001).

Estudios en mutantes de MTB deficientes en *hip1* han revelado que este patógeno puede reducir la expresión de moléculas coestimuladoras y la producción de citoquinas clave, como IL-12, afectando la activación de células T CD4 específicas (Bizzell et al., 2018; Madan-Lala et al., 2014). La disminución de IL-12 es particularmente relevante, ya que esta citocina es esencial para la diferenciación de linfocitos T en el fenotipo Th1, que es crítico para el control de la tuberculosis. Además, MTB modula la secreción de otras citoquinas proinflamatorias, como TNF- α e IL-6, lo que contribuye a un ambiente inmunológico menos efectivo para la eliminación del patógeno.

Se ha demostrado que la activación exógena de la vía de coestimulación CD40 en CDs infectadas aumenta la producción de IL-12 y promueve respuestas robustas de células T CD4, lo que contribuye al control de la carga bacteriana en el pulmón (Sia et al., 2017). Estos hallazgos subrayan la importancia de las CDs en la respuesta inmune y sugieren que intervenciones dirigidas a potenciar su función, particularmente en la regulación de citoquinas clave, podrían mejorar la efectividad de vacunas y terapias contra la tuberculosis.

El inicio de la respuesta de las células T CD4 es una característica clave que define el resultado de la infección por MTB. Estas células interactúan con los macrófagos infectados para restringir la replicación intracelular de MTB (citar). Los linfocitos T CD4 + reconocen antígenos de MTB presentados por los macrófagos en el contexto de moléculas MCS II. Entonces los linfocitos CD4 + son activados y empiezan a producir IFN-g, la cual es una citoquina importante pues ayuda a incrementar la función microbicida de los macrófagos.

Además de los linfocitos CD4+ y las células NK, otra fuente importante de IFN- γ son los linfocitos T CD8+, los cuales reconocen antígenos micobacterianos a través de moléculas MCS I o CD1 de las células dendríticas, y además, tienen funciones citotóxicas sobre las células infectadas a través de un mecanismo dependiente de gránulos. Lo cual implica el reconocimiento por las células CD8+ de los antígenos presentados por las APC en el contexto de moléculas MCS I o CD1 conllevando esto a la activación del linfocito, la producción de IFN-g, la síntesis y producción de gránulos que son secretados al espacio intercelular y que, posteriormente, entran a la célula infectada para ejercer su acción citolítica (Araujo et al., 2008).

2.3.5. Diagnóstico

a. Tinción de Ziehl-Neelsen (Baciloscopia)

La tinción de Ziehl-Neelsen es una tinción bacteriológica que es utilizada para identificar organismos ácido-alcohol resistentes, principalmente micobacterias (Pharmaceutical Microbiology, 2016). Se fundamenta en la estructura de las paredes celulares de las micobacterias, las cuales contienen lípidos y otros ácidos grasos (ácidos micólicos) que tienen elevado peso molecular y les confieren la característica de resistir la decoloración con alcohol ácido, después de la coloración con colorantes básicos calientes, por lo cual se les denomina bacterias ácido resistentes o ácido-alcohol resistentes (Graterol R et al., 2016).

La tinción se basa en colocar fucsina sobre la muestra de esputo montada en una lámina para que al calentarla, las ceras, lípidos y otros ácidos grasos de la pared celular de la micobacteria se solubilicen permitiendo el paso del colorante el cual tiene afinidad por los ácidos micólicos de la pared celular de la micobacteria.

Los bacilos “ácido-alcohol resistentes” (BAAR) se observan de color rojo al ser coloreados con los colorantes para Ziehl Neelsen, mientras que otros gérmenes y células toman distintos tonos de azul debido al azul de metileno que se utiliza como colorante de contraste (Britania, 2024). La sensibilidad de un frotis directo no es más del 50-60%, siendo imposible diferenciar las especies de *Mycobacterium* por microscopía por lo que solo el cultivo de *Mycobacterium* permitirá una identificación completa y confirmará el diagnóstico de tuberculosis (Thwaites, 2014). El rango de sensibilidad de la baciloscopia, oscila entre 50 – 80% y la especificidad es virtualmente del 100% (Nava Paz et al., 2005).

Tabla 2. Resultados de baciloscopia mediante tinción de Ziehl – Neelsen. (MINSA, 2024).

Resultados del examen microscópico	Informe de resultados de baciloscopia
No se encuentran BAAR en 100 campos observados	No se observan bacilos ácido alcohol resistentes.
Se observan de 1 a 9 BAAR en 100 campos observados (paucibacilar)*.	Positivo (especificar número exacto de bacilos en 100 campos)
Se observa entre 10 y 99 BAAR en 100 campos observados.	Positivo (+)
Se observa entre 1 a 10 BAAR por campo en 50 campos observados.	Positivo (++)
Se observa más de 10 BAAR por campo en 20 campos observados.	Positivo (+++)

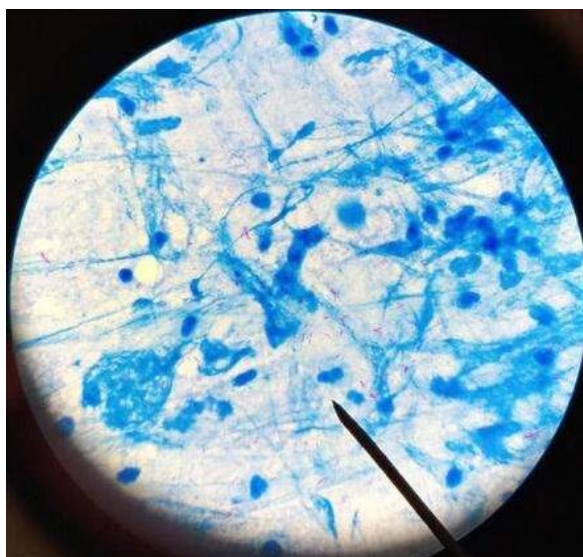


Figura 1. Técnica Ziehl Neelsen. Muestra positiva (++).

Fuente: Propia

b. Coloración con Auramina O

Tinción de micobacterias según Hagemann-Hermann por unión no específica del colorante fluorescente a un sustrato. El mecanismo de la tinción fluorescente es comparable con la tinción clásica de Ziehl-Neelsen (Rodríguez & Martínez, 2008).

En lugar de usar la fucsina, se utiliza la auramina fenólica, la cual al igual que la fucsina tiene la capacidad de unirse a los lípidos de la pared de la micobacteria. Las bacterias ácido resistentes teñidas con fluorocromos son coloreadas de color amarillo brillante. La coloración de contraste utilizada en esta tinción es el permanganato de potasio, el cual produce un fondo negro de contraste (Rodríguez & Martínez, 2008).

Tabla 3. Resultados de baciloscopia por la técnica de tinción con Auramina O (MINSA, 2024).

Resultados de examen microscópico a 200x	Resultado del examen microscópico a 400x	Informe
No se encuentren BAAR en una línea	No se encuentran BAAR en una línea	No se observan bacilos ácido-alcohol resistentes.
1 – 4 BAAR en una línea	1 – 2 BAAR en una línea	Se requiere confirmación
5 – 49 BAAR en una línea	3 – 24 BAAR en una línea	Positivo paucibacilar (escasos)
3 – 24 BAAR por campo	1 – 6 BAAR por campo	Positivo (+)
25 – 250 BAAR por campo	7 – 60 BAAR por campo	Positivo (++)
Mayor a 250 BAAR por campo	Mayor a 60 BAAR por campo	Positivo (+++)



Figura 2. Una microfotografía de MTB coloreada con auramina.

Fuente: (LabMedica, 2016)

c. Cultivos

El cultivo de micobacterias tiene una sensibilidad del 80 % y una especificidad de más del 90 %, pero sus resultados toman semanas y puede dar un falso negativo en un porcentaje que oscila entre el 10 y el 20 % de los casos. Está recomendado usar al menos dos medios de cultivo (uno líquido y uno sólido) para maximizar el aislamiento (World Health Organization, 2010).

El crecimiento de *MTB* tarda más de 4-6 semanas para cultivos sólidos y se necesitan al menos 500 microorganismos/mL para obtener el resultado de un cultivo positivo. Por tanto de 15 a 20% de los casos no pueden ser confirmados microbiológicamente. Los sistemas de medio líquido redujeron de forma significativa los resultados falsos negativos en comparación a los sólidos; de igual manera, se redujo el tiempo de detección entre 5 y 10 días (Fernandez de Vega et al., 2010).

d. Diagnóstico clínico radiológico

En caso presuntivo de TB con prueba bacteriológica negativa, el médico cirujano realiza el diagnóstico clínico de la TB basado en una evaluación médica exhaustiva y apoyado en exámenes auxiliares, como la radiografía u otras pertinentes disponibles (MINSA, 2024).

La radiografía de tórax es el primer método de aproximación diagnóstica y si es normal tiene un alto valor predictivo negativo cuando se sospecha TB pulmonar activa, siendo la frecuencia de falsos negativos de aproximadamente 1%. Las manifestaciones radiológicas son dependientes de factores del hospedero, incluyendo la exposición previa, la edad y su estado inmune; y pueden ser divididas

en TB primaria y posprimaria, siendo en determinadas oportunidades, difícil la diferenciación entre ambas (Miranda G et al., 2004).

e. Prueba de la tuberculina (PPD)

La prueba de tuberculina (llamado también test de Mantoux) se realiza mediante una jeringa de tuberculina donde se inyecta 0,1 ml del PPD al paciente, en la superficie interna del antebrazo, produciendo una pápula o elevación pálida de la piel de 5 a 10 mm de diámetro. Después de 72 horas de la aplicación puede medirse si hubo reacción. Una vez hecha la reacción, se mide en milímetros el tamaño de la induración (área palpable, elevada, endurecida o hinchada), mas no el eritema (enrojecimiento). La prueba se basa en el hecho de que la micobacteria produce una reacción inmunológica de tipo retardada mediada por células. Después de la infección deberá transcurrir 2 a 12 semanas para que los linfocitos T sensibilizados pasen al torrente circulatorio y reconozcan la tuberculina en la epidermis (González-Martín et al., 2010). Esta prueba tiene una sensibilidad de 99% y una especificidad de 95% (Flores-Ibarra et al., 2016).

El derivado proteico purificado contiene proteínas que son comunes entre *MTB* y el bacilo de la vacuna BCG y algunas micobacterias ambientes lo que le resta especificidad (Flores-Ibarra et al., 2016).

f. Prueba de Interferón-Gamma (IGRA)

Para superar las limitaciones de la prueba de tuberculina, se desarrollaron los IGRA. Los IGRA son análisis de sangre *in vitro* de la respuesta inmunitaria mediada por células que miden la liberación de IFN- γ por parte de las células T tras la estimulación por antígenos específicos del complejo *M. tuberculosis* (con excepción de las subcepas de BCG), es decir, el objetivo antigénico secretado temprano 6 (ESAT-6) y la proteína del filtrado de cultivo 10 (CFP-10) (Pai M. et al., 2014).

Hasta 2015, dos IGRA estaban disponibles comercialmente: la prueba QuantiFERON-TB Gold In-Tube (QFT-GIT; QIAGEN, Hilden, Alemania) y la T-SPOT.TB (T-SPOT; Oxford Immunotec, Abingdon, Reino Unido), que se basan en la medición de la concentración de IFN- γ después de la estimulación *in vitro* de células mononucleares de sangre completa/sangre periférica (PBMC) con péptidos de la región RD-1 del genoma de *Mycobacterium tuberculosis* (Andersen et al., 2000; M. Pai et al., 2014).

En 2015, Qiagen lanzó una nueva generación de QFT-GIT, denominada QuantiFERON-TB Plus (QFT-Plus), que incluye un tubo de antígeno adicional (TB2). El tubo TB1 contiene péptidos derivados de ESAT-6 y CFP-10 (se ha eliminado TB-

7.7, presente en QFT-GIT), diseñados para mostrar respuestas inmunitarias mediadas por células de linfocitos T auxiliares CD4+. El tubo TB2 contiene nuevos péptidos capaces de provocar la producción de IFN- γ por respuestas de linfocitos T CD4+ y CD8+ (QIAGEN, 2017).

g. Ensayo Xpert MTB/RIF

Es una prueba de amplificación de ácidos nucleicos que detecta simultáneamente el complejo MTB y la resistencia de rifampicina (RIF) a partir de una muestra de esputo utilizando un cartucho desechable (CDC, 2024).

La automatización del ensayo incluye el procesamiento de la muestra, la extracción de ácidos nucleicos, la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y la detección de secuencias de codones específicos de *M. tuberculosis* dentro de un sistema cerrado (Nicol et al., 2011).

2.3.6. Tratamiento

Tratamiento de la TBL

Los niveles de reactivación de la tuberculosis pueden reducirse si se toma la terapia preventiva, esto hasta un 90%. Las principales indicaciones para la terapia TBL son la infección reciente o la presencia de otros factores de mayor riesgo. El régimen de tratamiento estándar es de nueve meses de isoniazida autoadministrada diariamente (INH9) (Kiazyk & Ball, 2017).

Terapia preventiva de la tuberculosis

La Terapia Preventiva de la Tuberculosis (TPT) consiste en la indicación, suministro y administración de medicamentos a personas a quienes se ha descartado tuberculosis activa, y que pertenecen a los grupos establecidos según la NTS N° 221-MINSA/DGIESP-2024. La indicación de TPT es responsabilidad del médico del establecimiento de salud, y en aquellos centros donde no se cuente con personal médico, se deben realizar las coordinaciones necesarias para garantizar atención médica presencial en un plazo no mayor de 48 horas (MINSA, 2024).

Existen casos específicos que requieren evaluación por un médico consultor antes de iniciar TPT. Entre estos se incluyen personas con antecedentes de hepatopatías, alcoholismo crónico u otras condiciones clínicas relevantes; personas que reciben medicamentos con potencial interacción con H, rifampicina (R), pirazinamida (P), levofloxacino (Lfx) u otros; así como personas con antecedentes personales o familiares de reacciones adversas a medicamentos antituberculosos (MINSA, 2024).

Grupos establecidos que deben recibir TPT según la NTS N° 221-MINSA/DGIESP-2024

- Menores de 5 años que son contactos de caso índice con TB pulmonar.
- De 5 años o más que sean contacto de caso índice de TB pulmonar con confirmación bacteriológica.
- De 5 años o más que sean contacto de caso índice de TB pulmonar sin confirmación bacteriológica, y que tengan resultado positivo del PPD (≥ 10 mm) o de otra prueba inmunológica.
- Personas con PPD ≥ 10 mm u otra prueba inmunológica positiva.
- Personas que pertenecen a los grupos de riesgo o con vulnerabilidad para TB.
- Personas con conversión del PPD (con resultado ≥ 10 mm luego de una primera prueba con < 10 mm), en un intervalo menor de 2 años.
- Persona de 12 meses de edad o más, con diagnóstico reciente de infección por VIH.
- Persona con diagnóstico de VIH que nunca haya recibido TPT. Personas con diagnóstico de VIH que abandonaron TAR más de un año, independientemente de que hayan recibido o no TPT.

Tabla n°4. Esquemas, medicamentos y dosis recomendados para la Terapia Preventiva de la Tuberculosis (TPT) según la NTS N° 221-MINSA/DGIESP-2024 (MINSA, 2024).

Esquema / Situación	Fármacos	Dosis diaria	Duración
TPT estándar (6H)	Isoniacida (H) + Piridoxina	5 mg/kg (≥ 10 años, hasta 300 mg H) + 50 mg B6	6 meses
Niños <10 años	Isoniacida	10 mg/kg H	6 meses
Contacto TB-Hr	Rifampicina (R)	~300 mg/día (ajustada en niños)	4 meses

TPT: Terapia preventiva de la tuberculosis

TB-Hr: Tuberculosis con resistencia detectada a la isoniacida y sensible a rifampicina.

Tratamiento de la TBA

Los esquemas para tratamiento de la TB se muestran resumidos en la siguiente tabla:

Tabla 5. Esquemas para tratamiento de la TB (MINSA, 2024)

Nombre del esquema		Indicación	Composición	Número de dosis	Tiempo para el inicio del tratamiento
Sensible		TB-DS	2 (H-R-Z-E)/4 (H-R)	150 dosis	Dentro de las 24 horas del diagnóstico de TB.
TB-Hr		TB-Hr	6 (R-E-Z-Lfx)	180 dosis	Hasta dos días después de TB-DR.
Orales TB-MDR	BPaLM	TB-RR/MDR	6 (Bdq-Pa-Lzd-Mfx)	180 dosis	Hasta 14 días desde el diagnóstico de TB-DR
	BLC	TB-RR/MDR	9 (Bdq-Lzd-Cfz-Lfx-Z)	270 dosis	
Orales TB pre-XDR	BPaL	TB Pre-XDR	6 (Bdq-Pa-Lzd)	180 dosis	Hasta 14 días desde el diagnóstico de TB-DR
	BLCC	TB Pre-XDR	6 (Bdq-Lzd-Cfz-Cs-Z)/12(Lzd-Cfz-Cs-Z)	540 dosis	
Parenteral TB-XDR		TB-XDR	18-24 (Imp-Cln/Mpm-Dlm-Cs) y otros medicamentos según perfil de resistencia.	Dosis según medicamentos que componen el esquema (540 a 720 dosis)	Hasta 14 días desde el diagnóstico de TB-DR
Modificados		PAT con condición médica especial o RAM	Se incluyen diferentes medicamentos según perfil clínico.	Dosis según medicamentos que componen el esquema (270 a 540 dosis)	Hasta 14 días de identificada la condición médica especial o RAM.

TB-DS: Tuberculosis sensible

TB-Hr: Tuberculosis Resistente a Isoniazida

TB-RR/MDR: Tuberculosis Resistente a Rifampicina/Multirresistente

TB Pre-XDR: Tuberculosis Pre-Extensivamente Resistente a Medicamentos

H: Isoniacida

R: Rifampicina

Z: Pirazinamida

E: Etambutol

Lfx: Levofloxacino

Lzd: Linezolid

Mfx: Moxifloxacino

Bdq: Bedaquilina

Imp/Cln: Imipenem-cilastatina

Dlm: Delamanid

Cs: Cicloserina

PAT: Persona afectada por tuberculosis

RAM: Reacción adversa a medicamentos

III. MATERIALES Y MÉTODOS

3.1. Zona de estudio

La presente investigación se llevó a cabo en el Hospital San Juan de Lurigancho ubicado en el distrito de San Juan de Lurigancho, Lima, Perú.

3.1.1. Ubicación política

País : Perú

Región : Lima

Provincia : Lima

3.1.2. Ubicación geográfica

El Hospital San Juan de Lurigancho se encuentra ubicado en Avenida Canto Grande s/n del distrito de San Juan de Lurigancho, provincia de Lima, Región de Lima, un Órgano desconcentrado del MINSA, categorizado como hospital de mediana complejidad, nivel II-2, que brinda servicios de cuidado integral a través de la atención especializada a demanda de la población.

3.2. Población

Estuvo conformada por los pacientes que acuden al Programa de TB del Hospital San Juan de Lurigancho y contactos, que cumplan con los criterios de inclusión del estudio.

3.3. Muestra

La muestra estuvo constituida por 56 participantes: 28 controles sanos, 17 pacientes con diagnóstico de tuberculosis latente y 11 pacientes con diagnóstico de tuberculosis activa.

Los casos de tuberculosis activa:**Criterios de inclusión**

- Presencia de signos y síntomas de Tuberculosis Pulmonar activa.
- Sin historia anterior de TB o de haber recibido tratamiento para TB.
- Tuberculosis Pulmonar con frotis de esputo positivo para bacilos ácido alcohol-resistentes (BAAR positivo), o BK negativo con exámenes radiográficos mostrando anomalías consistentes con tuberculosis activa o un cultivo positivo para BAAR y cambios radiográficos compatibles con TBA.

Criterios de exclusión

- Reinfeción de TB.
- Infección por VIH o inmunodeficiencia primaria.
- Terapia con inmunosupresores
- Pacientes menores de 18 años.
- Otras enfermedades previas o actuales tales como: otras enfermedades pulmonares, cáncer, autoinmunidad, insuficiencia de órganos y sistemas, ser receptor de trasplante de órganos, enfermedad endocrina.
- Desórdenes hematológicos.
- Drogadicción.
- Gestantes.

Los casos de tuberculosis latente:**Criterios de inclusión**

- Individuos sanos que han estado en contacto cercano con un caso de TBA.
- Resultado positivo a test de Quantiferon TB.
- Sin historia de TB o tratamiento previo para TB.

Criterios de exclusión

- Infección por VIH o Inmunodeficiencia primaria
- Terapia con inmunosupresores
- Personas menores de 18 años.
- Otras enfermedades previas o actuales tales como: otras enfermedades pulmonares, cáncer, autoinmunidad, insuficiencia de órganos y sistemas, ser receptor de trasplante de órganos, enfermedad endocrina.
- Desórdenes hematológicos.
- Drogadicción.
- Gestantes.

Controles sanos:**Criterios de inclusión**

- Resultado negativo a test de Quantiferon
- Sin historia previa de TB o tratamiento para TB.

Criterios de exclusión

- Infección por VIH o Inmunodeficiencia primaria
- Terapia con inmunosupresores
- Personas menores de 18 años.
- Otras enfermedades previas o actuales tales como: otras enfermedades pulmonares, cáncer, autoinmunidad, insuficiencia de órganos y sistemas, ser receptor de trasplante de órganos, enfermedad endocrina.
- Desórdenes hematológicos.
- Drogadicción.
- Gestantes.

3.3.1. Sistema de muestreo

No probabilístico, por conveniencia

3.4. Tipo de investigación

Observacional, porque buscar describir un fenómeno dentro de una población y entender su distribución en dicho grupo.

3.5. Diseño de investigación

Es de tipo transversal, porque se toman los datos en una sola instancia y no es necesario hacer ningún seguimiento.

3.6. Metodología y recolección de datos**3.6.1. Métodos y procedimientos****A. Proceso preanalítico****Autorización**

Se coordinó y solicitó el permiso al Hospital San Juan de Lurigancho para realizar la toma de muestra de los pacientes con tuberculosis activa, fotos e información pertinente. A los pacientes del estudio y controles sanos que participaron en esta investigación, se les brindó una charla individual y los que aceptaron participar en el estudio firmaron el consentimiento informado.

Toma de muestra y recolección de datos

- Se realizó la toma de muestra en diferentes fechas a los pacientes con tuberculosis activa, así mismo a personas que estuvieron en contacto con

- pacientes diagnosticados con tuberculosis activa (TBA) para detectar a pacientes con tuberculosis latente (TBL) mediante la prueba de Quantiferon.
- Se aseguró de contar con todo el equipo necesario, que incluye tubos para el kit de Quantiferon (4 tubos de recolección: Nil, TB1, TB2, mitogen), jeringas, alcohol, torundas de algodón, y guantes estériles.
 - Se verificó que todo el material esté en condiciones estériles y que los tubos estén dentro de su fecha de caducidad.
 - Se extrajo 1 ml de sangre en cada uno de los tubos de recolección, asegurando que el volumen de sangre sea el adecuado a cada paciente.
 - Inmediatamente después de la extracción se agitó suavemente cada tubo 10 veces para asegurar la correcta mezcla de la sangre con el anticoagulante.
 - Se etiquetó cada tubo con el código de identificación del paciente.
 - Las muestras se almacenaron en un *cooler* inmediatamente después de la recolección hasta su transporte al laboratorio del Instituto Nacional de Salud.
 - En laboratorio, los tubos del kit de Quantiferon conteniendo la muestra se incubaron a 37°C durante 24 horas.
 - Transcurrido el periodo de incubación, se centrifugaron los tubos a 3500 rpm durante 10 minutos.
 - Se separó el plasma en viales para su posterior registro y almacenamiento a -20°C hasta realizarse la prueba de Quantiferon.

B. Proceso analítico

Procedimiento del ensayo de QuantiFERON Gold Plus (QIAGEN, 2017).

- Todas las muestras de plasma y los reactivos, excepto el conjugado 100x concentrado, se llevaron a temperatura ambiente antes de ser utilizados.
- Se reconstituyó el estándar IFN- γ añadiendo agua destilada obteniendo una solución con una concentración de 8,0 UI/ml.
- Se utilizó el estándar del kit reconstituido para obtener una serie de 2 diluciones y luego una serie de 4 diluciones de IFN- γ en diluyente de color verde (GD). A partir del estándar madre, se realizaron diluciones 1:2 para obtener una serie de concentraciones finales de 4,0; 2,0; 1,0; 0,5; 0,25 y 0 IU/mL. Estas diluciones permitieron generar una curva de referencia para la cuantificación del IFN- γ en las muestras evaluadas, siguiendo las recomendaciones del fabricante del kit QuantiFERON®-TB Plus. El S1 (estándar 1) contiene 4,0 UI/ml, el S2 (estándar 2) contiene 1.0 UI/ml, el S3 (estándar 3) contiene 0.25 UI/ml y el S4 (estándar 4)

contiene 0 UI/ml (solamente GD). Los estándares deben analizarse al menos por duplicado.

- Se reconstituyó el conjugado 100x concentrado y liofilizado con 0.3 ml de agua destilada.
- El conjugado listo para utilizar se preparó diluyendo la cantidad necesaria de conjugado 100x concentrado en diluyente de color verde (GD).
- Se añadió 50 µL de conjugado recién preparado para usar a los pocillos de ELISA mediante una pipeta multicanal.
- Se añadió 50 µL de muestra de plasma a los pocillos correspondientes, luego se añadió 50 µL a cada uno de los estándares 1 al 4.
- Se tapó cada una de las placas y se mezcló bien el conjugado y las muestras de plasma/estándares se agitaron durante 1 minuto evitando las salpicaduras.
- Se incubó a temperatura ambiente durante 2 horas.
- Se debe evitar exponer las placas a la luz directa mientras está en incubación por lo que se cubrió la placa con papel aluminio.
- Durante la incubación, se diluyó una parte del tampón de lavado 20x concentrado con 19 partes de agua destilada y se mezcló bien.
- Transcurrido el tiempo de incubación se lavó los pocillos con 400 µL de tampón de lavado por 6 veces.
- Luego se agregó 100 µL de solución enzimática de sustrato a cada pocillo, se tapó la placa y se agitó bien.
- Posteriormente se tapó la placa nuevamente y se incubó a temperatura ambiente durante media hora evitando exponerla a la luz.
- Transcurridos los 30 minutos de incubación, se añadió 50 µL de solución de parada a cada pocillo y se procedió a mezclar.
- Finalmente, a los 5 minutos de detener la reacción se midió la densidad óptica a cada pocillo mediante un lector de microplacas equipado con un filtro de 450 nm y con un filtro de referencia de 620 nm a 650 nm. Los valores de DO se utilizaron para calcular los resultados.
- Los pacientes con diagnóstico clínico confirmado de tuberculosis activa fueron incluidos en la prueba de Quantiferon. A partir de los resultados de esta prueba, se clasificó a los pacientes restantes, aquellos con resultados positivo, fueron considerados como casos de tuberculosis latente, mientras los participantes con resultado negativo y que cumplían con los criterios de inclusión fueron considerados como controles sanos.

Cuantificación de 38 citoquinas mediante plataforma Luminex

Las muestras fueron llevadas al laboratorio de la Universidad Peruana Cayetano Heredia para su procesamiento. El análisis multiplex de 38 citoquinas en muestras de plasma se llevó a cabo utilizando el kit MILLIPLEX® Human Cytokine/Chemokine/Growth Factor Panel A, basado en la tecnología Luminex® xMAP®. Este kit ofrece la posibilidad de cuantificar simultáneamente múltiples biomarcadores en una sola muestra. Antes de procesar, las muestras, se descongelaron, se mezclaron mediante vórtex y se centrifugaron antes de ser utilizadas en el ensayo.

- Preparación de los reactivos

Preparación de las perlas magnéticas

Antes de su uso, las perlas específicas para las 38 citoquinas seleccionadas se sonicaron durante 30 segundos y se agitaron durante 1 minuto.

Preparación de los estándares y controles

Los controles de calidad 1 y 2 se reconstituyeron en 250 µL de agua desionizada, mientras que la curva estándar se preparó mediante diluciones seriadas de los estándares del panel en buffer de ensayo.

Buffer de lavado

Se preparó una solución de trabajo 1X diluyendo 60 ml de buffer de lavado concentrado 10X en 540 ml de agua desionizada.

Procedimiento de inmunoensayo

- Se añadieron 200 µL de buffer de lavado en cada uno de los 96 pocillos de la placa y se incubó en un agitador durante 10 minutos a temperatura ambiente. Posteriormente, se vació y se eliminó el exceso de líquido invirtiendo la placa y con golpes suaves sobre toallas absorbentes.
- Se colocaron 25 µL de cada estándar, control y muestra en los pocillos correspondientes, siguiendo un mapa de placa prediseñado.
- Se añadieron 25 µL de perlas magnéticas premezcladas a cada pocillo. La placa se selló, se cubrió cuidando de la luz directa y se incubó durante 16 a 18 horas a 2-8 °C con agitación constante.
- Transcurrido el tiempo de incubación, se realizó el lavado de tres ciclos utilizando 200 µL de buffer de lavado en cada ciclo.
- Se agregó 25 µL de anticuerpos de detección específicos para los 38 analitos y se incubaron durante 1 hora a temperatura ambiente.

- Se agregaron 25 µL de estreptavidina-ficoeritrina a cada pocillo y se incubó durante 30 minutos adicionales.
- Tras un lavado final, se añadieron 150 µL de fluido de lectura y la placa se analizó en un lector Luminex® 200™.

C. Proceso post analítico

- Control de calidad del ensayo Quantiferon

Para que el ensayo se considere válido:

- El valor de densidad óptica (DO) medio para el estándar debe ser ≥ 0.600 .
- El porcentaje de coeficiente de variación de los valores DO de las réplicas estándar 1 y el estándar 2 debe ser $\leq 15\%$.
- Los valores DO de las réplicas del estándar 3 y el estándar 4 no deben presentar una desviación mayor que 0.40 unidades DO respecto a su media.
- El coeficiente de correlación (r) calculado a partir de los valores medios de absorbancia de los estándares debe ser ≥ 0.98 .
- El programa de análisis de QuantiFERON - Plus calcula y muestra los valores de estos parámetros de calidad. Si no se cumplen los requisitos indicados, se considera que el análisis no es válido y es preciso repetirlo.

Tabla 6. Interpretación de los resultados del QuantiFERON-TB Gold Plus (QIAGEN, 2017)

Nil [UI/mL]	TB1 menos Nil [UI/ml]	TB2 menos Nil [UI/ml]	Mit. menos Nil [UI/ml]	QTF-Plus Resultado	Interpretación
$\leq 8,0$	$\geq 0,35$ y $\geq 25\%$ de Nil. Cualquiera	Cualquiera	Cualquiera	Positivo	PROBABLE Infección por <i>M. tuberculosis</i>
	$< 0,35$ O $\geq 0,35$ y $< 25\%$ de Nil		$\geq 0,5$	Negativo	IMPROBABLE Infección por <i>M. tuberculosis</i>
			$< 0,5$	Indeterminado	La probabilidad de infección por <i>M. tuberculosis</i> no se puede determinar
> 0.8		Cualquiera			

- Nil: El tubo no contiene antígenos peptídicos del complejo de *M. tuberculosis* (MTB)
- TB1: Tubo que contiene antígenos peptídicos del complejo de MTB que estimulan linfocitos T cooperadores CD4+.
- TB2: Tubo contiene antígenos peptídicos del complejo de MTB que estimulan Linfocitos T citotóxicos CD8+.
- Mit: el tubo contiene un mitógeno

Elaboración del informe

Los resultados del ensayo de QTF se registraron en fichas clínicas, firmadas por el médico participante en la investigación, y posteriormente entregados a cada uno de los pacientes que formaron parte del estudio.

3.7. Análisis estadístico

Se aplicó el análisis descriptivo de las concentraciones de las 38 citoquinas, aplicando la prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis para evaluar diferencias significativas entre los grupos. En los casos donde se identificaron diferencias globales significativas, se efectuó una comparación *post hoc* mediante la prueba de Dunn, con ajuste de Bonferroni para múltiples comparaciones. El procesamiento y análisis de los datos se realizó con los programas estadísticos Minitab, Microsoft Excel 2019 y Graph Pad Prism.

En el análisis de las concentraciones de cada una de las 38 citoquinas, los valores iguales a 0 fueron excluidos del análisis estadístico, ya que se consideraron por debajo del límite de detección del método usado y no reflejaron cuantificaciones válidas. Esta decisión fue tomada para evitar sesgos en el análisis de las concentraciones detectables.

IV. RESULTADOS

Tabla 7. Características sociodemográficas de controles sanos, pacientes con tuberculosis latente y activa en Hospital San Juan de Lurigancho- Lima 2024.

		CS		TBL		TBA		Total	
		N	%	N	%	N	%	N	%
Género	Femenino	17	49%	12	34%	6	17%	35	100%
	Masculino	11	52%	5	24%	5	24%	21	100%
Edad	22 - 29 años	6	67%	1	11%	2	22%	9	100%
	30 - 37 años	9	64%	3	21%	2	15%	14	100%
	38 - 45 años	7	47%	5	33%	3	20%	15	100%
	46 a más	6	33%	8	45%	4	22%	18	100%
Estado civil	Soltero/a	14	70%	3	15%	3	15%	20	100%
	Casado/a	6	33%	7	39%	5	28%	18	100%
	Conviviente	6	43%	5	36%	3	21%	14	100%
	Separado/a	1	50%	1	50%	0	0%	2	100%
	Divorciado	1	100%	0	0%	0	0%	1	100%
	Viuda	0	0%	1	100%	0	0%	1	100%
Ocupación principal	Trabajador dependiente	17	58%	8	28%	4	14%	29	100%
	Trabajador independiente	7	44%	6	38%	3	18%	16	100%
	su casa	2	33%	2	33%	2	33%	6	100%
	estudia	2	67%	0	0%	1	33%	3	100%
	eventual	0	0%	1	50%	1	50%	2	100%
Tiempo empleado para trasladarse en medio de transporte	Menos de una hora	10	37%	11	41%	6	22%	27	100%
	Una hora	11	69%	2	13%	3	18%	16	100%
	Dos horas	7	78%	2	22%	0	0%	9	100%
	Tres horas o más	0	0%	2	50%	2	50%	4	100%
Se hizo la prueba de PPD	Si	7	41%	7	41%	3	18%	17	100%
	No	21	54%	10	26%	8	20%	39	100%
Resultado	Positivo	0	0%	5	83%	1	17%	6	100%
	Negativo	7	78%	1	11%	1	11%	9	100%
	No sabe	0	0%	1	50%	1	50%	2	100%
Cicatriz de la vacuna BCG	Si	26	51%	16	31%	9	18%	51	100%
	No	2	40%	1	20%	2	40%	5	100%
Contacto con algún paciente de diagnóstico de TB	Si	0	0%	14	74%	5	26%	19	100%
	No	28	76%	3	8%	6	16%	37	100%

CS: Control sano

TBL: Tuberculosis latente-

TBA: Tuberculosis activa

N: Número total

Tabla 8. Concentraciones medias y medianas (RIQ) de citoquinas en sobrenadante de QTF tubo TB1, comparadas entre tuberculosis latente (TBL), tuberculosis activa (TBA) y controles sanos (CS). Valores expresados en pg/mL.

	TB1									
	TBL			TBA			CS			p value
	n	Media ±DE	Mediana (RIQ)	n	Media ±DE	Mediana (RIQ)	n	Media ±DE	Mediana (RIQ)	
CD40L	10	145.736 ±226.8	74.1 (45.4 - 104.5)	8	158.651 ±175.2	115.9 (57.6 - 150.8)	9	210.196 ±232.9	166.4 (94.7 - 192.8)	0.248†
EGF	6	80.595 ±100	34.7 (7 - 148.7)	2	29.645 ±26.9	29.6 (10.6 - 48.7)	4	93.268 ±138.8	30.6 (18.6 - 167.9)	0.938†
FGF-2	5	22.102 ±11.9	20.2 (13.4 - 29.4)	4	40.175 ±60.6	13.3 (7.5 - 72.8)	14	33.023 ±40	23.9 (18.8 - 29.4)	0.705†
FLT-3L	14	3.188 ±1.9	3.2 (1.3 - 5.5)	9	4.099 ±3.2	3.5 (2.3 - 4.9)	13	1.428 ±1.1	1.2 (0.7 - 2.2)	0.01†
G-CSF	6	71.208 ±81.1	30.7 (12.5 - 174.2)	2	430.685 ±30.1	430.7 (409.4 - 452)	10	233.415 ±174.8	202.2 (129.8 - 303.5)	0.023†
GM-CSF	13	364.853 ±805.2	103.7 (53.9 - 217.3)	7	386.564 ±540.8	94.3 (61 - 915.4)	10	109.661 ±113.4	42.8 (29.3 - 190.7)	0.326†
IFN-α2	10	22.726 ±14	22.3 (11.4 - 31.8)	8	35.686 ±10.5	35.5 (28.8 - 43.7)	15	42.615 ±44.3	31.8 (17.4 - 44.5)	0.143†
IFN-γ	16	497.841 ±750.8	232.8 (35.6 - 699.3)	11	444.903 ±514.4	171 (29.1 - 1009.1)	8	15.659 ±11.5	11.6 (8.9 - 23.1)	0.013†
IL-1α	3	655.693 ±1090.7	49.2 (3 - 1914.9)	4	280.87 ±155.4	336.8 (176.6 - 385.1)	6	308.652 ±348.3	196.1 (14.9 - 594.9)	0.841†
IL-1B	7	218.307 ±293.8	52.4 (34 - 517.4)	6	256.818 ±183.6	291.4 (53.3 - 404.4)	9	171.739 ±149.8	175.5 (46.7 - 230)	0.577†
IL-1RA	17	1075.358 ±1073.8	795 (203.9 - 1715)	11	810.949 ±801.9	613.4 (221.7 - 1275.3)	21	103.968 ±73.3	88.7 (51.1 - 163.8)	<0.001†
IL-2	16	377.18 ±593.9	184 (17.7 - 528)	9	309.053 ±246.5	267.6 (119 - 456.8)	13	4.058 ±4.1	2.4 (1.5 - 4.9)	<0.001†
IL-3	7	5.511 ±8	1 (0.5 - 13.4)	5	1.806 ±1.2	1.6 (0.8 - 2.8)	6	1.432 ±0.8	1.6 (1.5 - 1.6)	0.923†
IL-4	11	2.276 ±1.7	1.5 (0.8 - 3.9)	9	3.597 ±3.5	2.2 (1.3 - 5)	14	1.786 ±1.8	1.2 (0.7 - 1.6)	0.361†
IL-5	15	7.95 ±10.2	2.9 (0.7 - 11.1)	9	31.482 ±76.8	4.8 (0.2 - 4.9)	12	0.535 ±0.4	0.4 (0.2 - 0.9)	0.013†
IL-6	5	1033.466 ±1139.1	452.1 (202.8 - 1923.7)	4	1305.928 ±765.9	1240.6 (658.5 - 1953.4)	14	1309.919 ±1281.1	890.8 (510.8 - 1781.8)	0.674†
IL-7	8	1.145 ±0.5	1.1 (0.8 - 1.5)	5	1.646 ±0.9	1.7 (0.9 - 1.9)	12	1.363 ±1.2	1 (0.5 - 1.9)	0.664†
IL-9	8	13.725 ±13.9	8.7 (1.5 - 27.7)	6	18.025 ±14	16.4 (5.6 - 27.7)	8	19.153 ±18.4	14 (8 - 25.6)	0.645†
IL-10	6	4.837 ±5	2.6 (1.3 - 10.2)	5	2.72 ±1.6	2.1 (1.3 - 4.3)	8	4.334 ±4.4	2.6 (2 - 5.1)	0.701†
IL-12P40	10	39.444 ±24.9	30.3 (20.4 - 60)	8	67.226 ±65.1	35.3 (23.5 - 108.7)	11	39.956 ±42.8	28.5 (18.5 - 40)	0.623†
IL-12P70	9	3.787 ±1.5	3.6 (2.7 - 4.8)	5	13.256 ±18.9	5.7 (5 - 7.6)	8	10.845 ±14.2	5 (3.6 - 11.5)	0.176†
IL-13	11	26.425 ±21.7	13.1 (8.3 - 45.6)	7	48.506 ±59.5	25 (18 - 44.8)	14	19.571 ±18.1	13.9 (8.8 - 18.4)	0.23†
IL-15	9	12.913 ±16.5	7.8 (4.9 - 11.4)	8	10.843 ±7.4	8.4 (5.7 - 15.3)	14	11.939 ±15.1	9.1 (3.3 - 14.2)	0.937†
IL-17	6	16.255 ±18.9	10.1 (4.6 - 14.4)	4	15.795 ±8.6	15.7 (8.5 - 23.1)	13	8.973 ±9	6.9 (3.7 - 10.1)	0.162†
TGF-α	16	4.612 ±3	3.6 (2.8 - 7.5)	9	7.723 ±5.1	6.9 (4.8 - 11)	13	5.451 ±8.7	3 (1.2 - 4.2)	0.137†
TNF-α	13	363.578 ±438.2	189.1 (143 - 349.4)	6	499.398 ±504	258.3 (178.6 - 909.9)	15	344.869 ±412.9	155.1 (53.1 - 685.5)	0.461†
TNF-β	6	4.098 ±2.5	4.5 (1.7 - 5.8)	7	4.98 ±2.3	4.1 (3.4 - 8)	15	7.481 ±9.3	4 (1.7 - 10.3)	0.804†
VEGF-α	2	2.025 ±0.8	2 (1.4 - 2.6)	2	13.895 ±2.5	13.9 (12.2 - 15.6)	9	84.173 ±106.3	48.3 (15.7 - 109.4)	0.134†

† Prueba H de Kruskal-Wallis

Tabla 9. Concentraciones medias y medianas (RIQ) de quimioquinas en sobrenadantes de QTF tubo TB2, comparadas entre tuberculosis latente (TBL), tuberculosis activa (TBA) y controles sanos (CS). Valores expresados en pg/mL.

	TB1									
	TBL			TBA			CS			<i>p value</i>
	n	Media ±DE	Mediana (RIQ)	n	Media ±DE	Mediana (RIQ)	n	Media ±DE	Mediana (RIQ)	
EOTAXIN	7	21.543 ±13	20.1 (10.9 - 30.7)	4	45.73 ±41.2	40.6 (14.3 - 77.1)	10	47.912 ±44.3	46 (8.3 - 75.7)	0.49†
GRO	7	256.406 ±267.4	114.6 (56.7 - 624.8)	6	2318.923 ±5077.2	206 (192.2 - 605)	18	2703.679 ±5397.2	425 (118.8 - 983)	0.374†
Fractalkine	7	38.083 ±12.9	41.1 (29.4 - 41.1)	4	64.45 ±69.4	37.7 (22.5 - 106.4)	13	67.154 ±75	53.3 (18.3 - 76.9)	0.855†
IL-8	10	2112.145 ±2510.6	741.1 (376.8 - 5075.8)	4	1135.075 ±1287.6	744.3 (221.1 - 2049.1)	12	548.676 ±596.1	321.2 (115.1 - 932.7)	0.147†
IP-10	13	15764.94 ±16032.5	4549.5 (1057.5 - 31720.2)	5	3071.904 ±4062.6	1680.2 (719.9 - 2429.5)	18	1869.035 ±5800.4	260.4 (36.6 - 560.6)	0.002†
MCP-1	11	8369.887 ±15239.6	1702.5 (385.6 - 4210.3)	5	3211.906 ±2880	1543.9 (1241.8 - 4658.8)	20	6060.782 ±10523.7	1887.7 (1118.8 - 3128.8)	0.95†
MCP-3	16	1794.492 ±1938.3	1093.6 (547.3 - 2075.4)	11	10219.54 ±27845.9	1135.7 (667.4 - 2866.7)	19	785.091 ±883.6	337.4 (185.2 - 1211.4)	0.063†
MDC	9	68.093 ±59.4	33.3 (24.3 - 120.4)	10	115.081 ±117.1	68.4 (30.9 - 212.9)	17	77.632 ±66.2	43.9 (30.8 - 119.8)	0.597†
MIP-1α	8	5859.89 ±15521.2	410 (130.6 - 757.2)	6	801.745 ±716.1	529.3 (204.9 - 1689.2)	15	6284.775 ±12049.4	570.4 (375.3 - 1466.5)	0.46†
MIP-1β	16	781.924 ±818.6	363.5 (205.1 - 1475.4)	10	699.862 ±855.4	333.3 (229.6 - 814)	15	769.035 ±1000.2	485.9 (94.5 - 908)	0.993†

Tabla 10. Concentraciones medias y medianas (RIQ) de citoquinas en sobrenadantes de QTF tubo TB2, comparadas entre tuberculosis latente (TBL), tuberculosis activa (TBA) y controles sanos (CS). Valores expresados en pg/mL.

	TB2									
	TBL			TBA			CS			p value
	n	Media ±DE	Mediana (RIQ)	n	Media ±DE	Mediana (RIQ)	n	Media ±DE	Mediana (RIQ)	
CD40L	11	137.821 ±151.6	11 (137.8 - 151.6)	5	339.066 ±514.8	5 (339.1 - 514.8)	14	298.511 ±551	14 (298.5 - 551)	0.652†
EGF	5	53.668 ±29.1	5 (53.7 - 29.1)	2	20.265 ±3	2 (20.3 - 3)	6	101.22 ±99.3	6 (101.2 - 99.3)	0.245†
FGF2	6	28.398 ±17.8	6 (28.4 - 17.8)	4	81.115 ±124.2	4 (81.1 - 124.2)	10	71.46 ±141.7	10 (71.5 - 141.7)	0.901†
FLT-3L	13	3.536 ±2.4	13 (3.5 - 2.4)	10	4.096 ±3.1	10 (4.1 - 3.1)	13	2.863 ±5.6	13 (2.9 - 5.6)	0.053†
G-CSF	5	116.674 ±89.6	5 (116.7 - 89.6)	2	495.175 ±229.9	2 (495.2 - 229.9)	11	241.729 ±304	11 (241.7 - 304)	0.162†
GM-CSF	13	317.714 ±618.5	13 (317.7 - 618.5)	7	440.213 ±763.1	7 (440.2 - 763.1)	11	157.992 ±343.4	11 (158 - 343.4)	0.025†
IFN-α2	9	26.633 ±16	9 (26.6 - 16)	6	49.742 ±35.6	6 (49.7 - 35.6)	15	45.023 ±44.1	15 (45 - 44.1)	0.268†
IFN-γ	15	496.227 ±630.5	15 (496.2 - 630.5)	10	474.22 ±460.4	10 (474.2 - 460.4)	9	25.832 ±36.6	9 (25.8 - 36.6)	0.002†
IL-1α	4	171.228 ±324.9	4 (171.2 - 324.9)	2	99.925 ±84.3	2 (99.9 - 84.3)	4	580.95 ±920.3	4 (581 - 920.3)	0.646†
IL-1β	4	199.21 ±207.8	4 (199.2 - 207.8)	3	336.96 ±253.9	3 (337 - 253.9)	9	204.658 ±378.1	9 (204.7 - 378.1)	0.156†
IL-1RA	17	934.988 ±917.8	17 (935 - 917.8)	11	1071.984 ±1265.4	11 (1072 - 1265.4)	22	90.524 ±102	22 (90.5 - 102)	<0.001†
IL-2	17	305.581 ±434.4	17 (305.6 - 434.4)	9	315.15 ±272.1	9 (315.2 - 272.1)	12	9.227 ±15.7	12 (9.2 - 15.7)	<0.001†
IL-3	6	7.137 ±8	6 (7.1 - 8)	5	2.326 ±2.9	5 (2.3 - 2.9)	6	1.327 ±0.9	6 (1.3 - 0.9)	0.145†
IL-4	8	2.348 ±1.7	8 (2.3 - 1.7)	6	4.347 ±5.3	6 (4.3 - 5.3)	14	3.671 ±8.5	14 (3.7 - 8.5)	0.316†
IL-5	15	6.097 ±8	15 (6.1 - 8)	8	41.813 ±102.8	8 (41.8 - 102.8)	13	3.57 ±11.4	13 (3.6 - 11.4)	0.002†
IL-6	6	556.69 ±824.6	6 (556.7 - 824.6)	4	819.253 ±510.6	4 (819.3 - 510.6)	11	2242.732 ±4184.8	11 (2242.7 - 4184.8)	0.316†
IL-7	5	1.684 ±0.9	5 (1.7 - 0.9)	6	2.138 ±2.4	6 (2.1 - 2.4)	10	1.841 ±2.8	10 (1.8 - 2.8)	0.551†
IL-9	4	15.16 ±13.7	4 (15.2 - 13.7)	4	23.518 ±14.1	4 (23.5 - 14.1)	13	13.188 ±9.3	13 (13.2 - 9.3)	0.319†
IL-10	5	9.802 ±10.7	5 (9.8 - 10.7)	4	5.21 ±5	4 (5.2 - 5)	7	8.656 ±11.9	7 (8.7 - 11.9)	0.568†
IL-12p40	10	43.323 ±29.7	10 (43.3 - 29.7)	5	155.352 ±235	5 (155.4 - 235)	15	54.825 ±115.8	15 (54.8 - 115.8)	0.119†
IL-12p70	8	5.605 ±3.6	8 (5.6 - 3.6)	5	25.864 ±47	5 (25.9 - 47)	9	29.153 ±71.7	9 (29.2 - 71.7)	0.956†
IL-13	10	33.184 ±23.6	10 (33.2 - 23.6)	7	58.801 ±85	7 (58.8 - 85)	14	31.656 ±62.1	14 (31.7 - 62.1)	0.168†
IL-15	8	15.059 ±12.1	8 (15.1 - 12.1)	6	12.565 ±9.6	6 (12.6 - 9.6)	14	13.024 ±8.5	14 (13 - 8.5)	0.953†
IL-17α	7	14.201 ±12.6	7 (14.2 - 12.6)	5	22.348 ±20.1	5 (22.3 - 20.1)	11	17.559 ±24.4	11 (17.6 - 24.4)	0.492†
TGF-α	13	5.254 ±2.5	13 (5.3 - 2.5)	9	11.219 ±11	9 (11.2 - 11)	13	16.475 ±49.3	13 (16.5 - 49.3)	0.111†
TNF-α	12	261.834 ±277.8	12 (261.8 - 277.8)	6	313.222 ±232.9	6 (313.2 - 232.9)	17	176.945 ±228.6	17 (176.9 - 228.6)	0.463†
TNF-β	7	5.663 ±5.2	7 (5.7 - 5.2)	6	10.582 ±18.9	6 (10.6 - 18.9)	13	16.077 ±45.1	13 (16.1 - 45.1)	0.858†
VEGF-α	0	*	*	1	14.44 ±0	1 (14.4 - 0)	9	68.814 ±93.9	9 (68.8 - 93.9)	0.600†

† Prueba H de Kruskal-Wallis

Tabla 11. Concentraciones medias y medianas (RIQ) de quimioquinas en sobrenadantes de QTF tubo TB2, comparadas entre tuberculosis latente (TBL), tuberculosis activa (TBA) y controles sanos (CS). Valores expresados en pg/mL.

	TB2									
	TBL			TBA			CS			
	n	Media \pm DE	Mediana (RIQ)	n	Media \pm DE	Mediana (RIQ)	n	Media \pm DE	Mediana (RIQ)	
EOTAXIN	6	30.365 \pm 25.8	6 (30.4 - 25.8)	5	56.836 \pm 51.2	5 (56.8 - 51.2)	14	46.176 \pm 71.2	14 (46.2 - 71.2)	0.503†
GRO	8	273.984 \pm 369.7	8 (274 - 369.7)	6	3037.17 \pm 6579.1	6 (3037.2 - 6579.1)	13	6569.56 \pm 8767.8	13 (6569.6 - 8767.8)	0.18†
Fractalkine	7	53.031 \pm 51.2	7 (53 - 51.2)	6	144.517 \pm 253.7	6 (144.5 - 253.7)	12	93.993 \pm 185	12 (94 - 185)	0.933†
IL-8	10	2035.282 \pm 1625.8	10 (2035.3 - 1625.8)	5	887.476 \pm 1226.3	5 (887.5 - 1226.3)	17	538.616 \pm 616.7	17 (538.6 - 616.7)	0.06†
IP-10	11	13177.59 \pm 15782.3	11 (13177.6 - 15782.3)	5	5660.42 \pm 5314.5	5 (5660.4 - 5314.5)	17	2074.559 \pm 6550.4	17 (2074.6 - 6550.4)	0.001†
MCP-1	12	2062.767 \pm 2017.8	12 (2062.8 - 2017.8)	8	1383.342 \pm 950.3	8 (1383.3 - 950.3)	19	6986.644 \pm 12370.7	19 (6986.6 - 12370.7)	0.799†
MCP-3	17	1182.268 \pm 1670.5	17 (1182.3 - 1670.5)	11	13733.08 \pm 39826.8	11 (13733.1 - 39826.8)	17	1052.241 \pm 1268.6	17 (1052.2 - 1268.6)	0.654†
MDC	7	85.811 \pm 75.1	7 (85.8 - 75.1)	7	94.147 \pm 115.3	7 (94.1 - 115.3)	14	55.357 \pm 46.8	14 (55.4 - 46.8)	0.692†
MIP-1α	8	5227.03 \pm 13193.7	8 (5227 - 13193.7)	8	1833.221 \pm 4129.6	8 (1833.2 - 4129.6)	14	6295.499 \pm 14840.1	14 (6295.5 - 14840.1)	0.207†
MIP-1β	12	1007.128 \pm 860.6	12 (1007.1 - 860.6)	10	718.335 \pm 683.4	10 (718.3 - 683.4)	13	428.824 \pm 503.6	13 (428.8 - 503.6)	0.097†

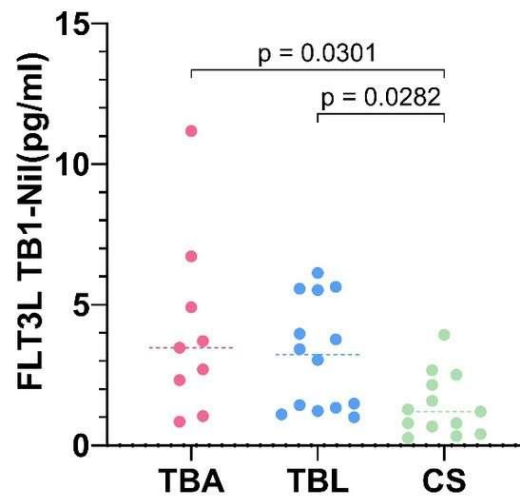


Figura 3. Niveles de FLT-3L en el Tubo TB1-Nil en pacientes con tuberculosis latente y activa. Hospital San Juan de Lurigancho. Lima 2024.

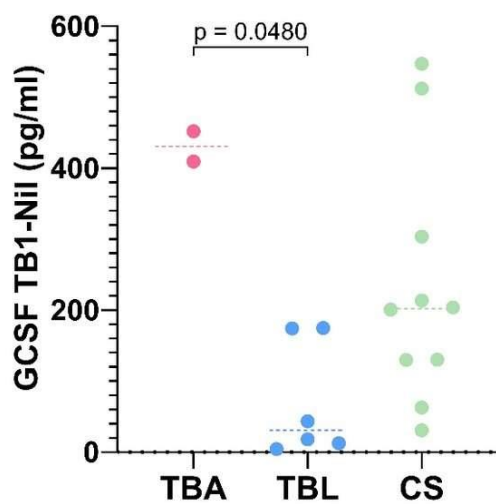


Figura 4. Niveles de GCSF en el Tubo TB1-Nil en pacientes con tuberculosis latente y activa. Hospital San Juan de Lurigancho. Lima, 2024.

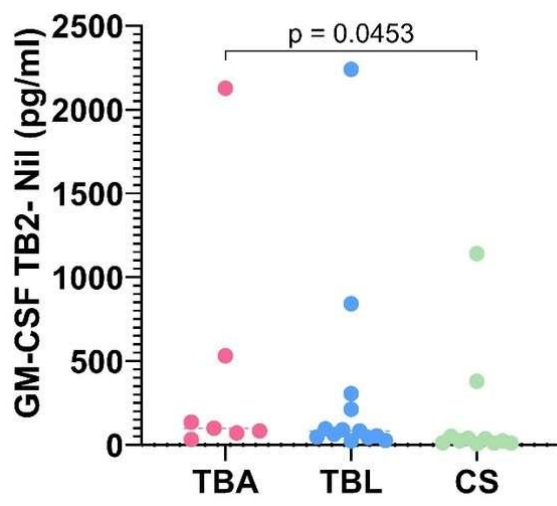


Figura 5. Niveles de GM-CSF en el Tubo TB2-Nil en pacientes con tuberculosis latente y activa. Hospital San Juan de Lurigancho. Lima, 2024.

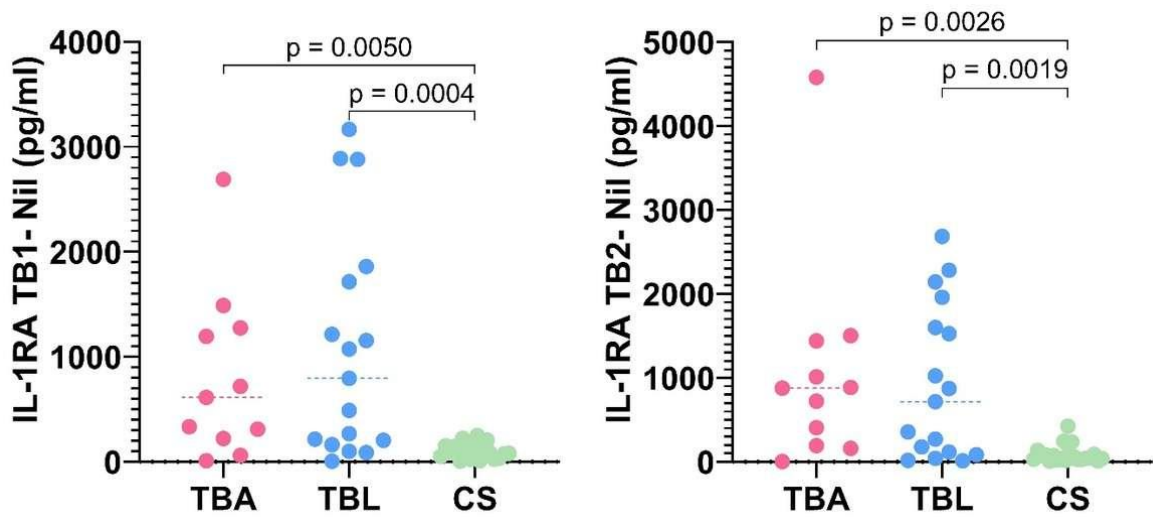


Figura 7. Niveles de IL-1RA en el Tubo TB1-Nil y TB2-Nil en pacientes con tuberculosis latente y activa. Hospital San Juan de Lurigancho. Lima, 2024.

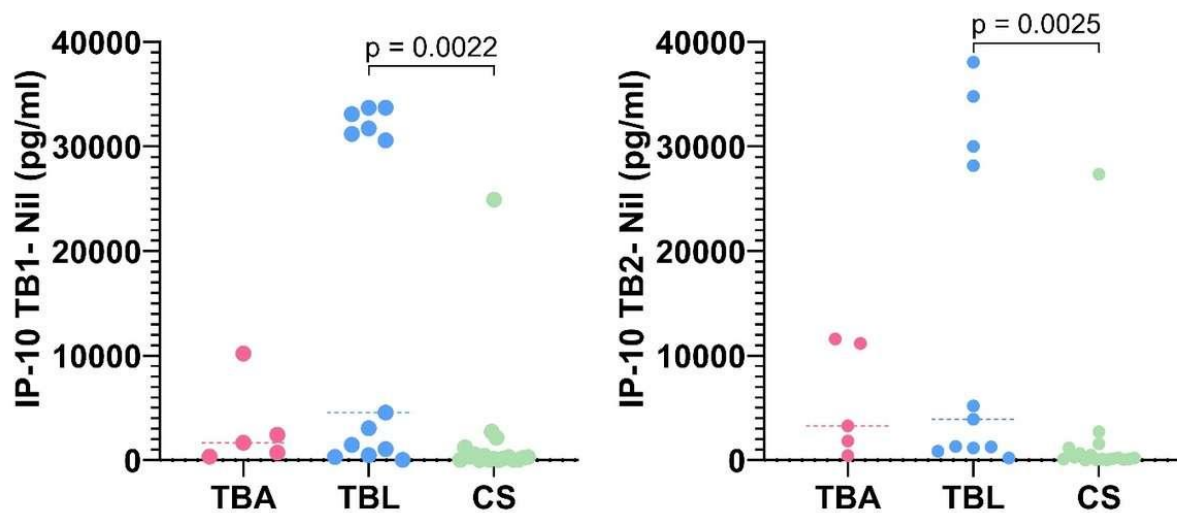


Figura 10. Niveles de IP-10 en el Tubo TB1-Nil y TB2-Nil en pacientes con tuberculosis latente y activa. Hospital San Juan de Lurigancho. Lima, 2024.

V. DISCUSIÓN

La tuberculosis sigue siendo un problema de salud a nivel mundial. Antes del COVID-19, era la principal causa de muerte por una enfermedad infecciosa a nivel global. Las pruebas diagnósticas actualmente para la tuberculosis activa no son lo suficientemente sensibles. Así mismo, no existe una prueba que se considere “gold standard” para la detección de la infección latente por MTB lo que dificulta su diagnóstico. Se analizaron un total de 38 citoquinas, de las cuales solo un subconjunto mostró diferencias estadísticamente significativas entre los grupos estudiados.

En la tabla 6, se presentan los resultados de la distribución de características sociodemográficas, clínicas y de exposición según el estado de tuberculosis (CS, TBL y TBA).

En cuanto al género, el 49% de las mujeres no tienen TB, 34% tienen TBL y 17% tienen TBA. En los hombres, el 52% está libre de TB, el 24% tiene TBL y el 24% tiene una condición de TBA. Aunque las proporciones son iguales, según la Organización Mundial de la Salud (2025), los hombres tienen un riesgo significativamente mayor de contraer tuberculosis que las mujeres, sin embargo, la TBA puede tener consecuencias particularmente graves para las mujeres especialmente en edad reproductiva.

Con respecto al estado civil, las personas solteras tienen la mayor participación sin TB (70%), mientras que aquellos que están casados tienen un mayor número de TBL (39%) y TBA (28%). Estas cifras pueden pertenecer a escenarios de vida juntos, pero las conexiones no se investigan en este análisis.

En el papel de ocupación principal, el 58% de los que son trabajadores dependientes son controles sanos, mientras que el 28% tiene TBL y el 14% tiene TBA. Por el contrario, la proporción de trabajadores independientes fue relativamente similar entre los grupos, lo que podría indicar una distribución más homogénea de esta ocupación. Sin embargo, los casos de ocupación en casa, estudiantes y trabajo eventual fueron escasos, por lo que las interpretaciones deben tomarse con precaución puesto que el número de casos es bajo.

Durante el tiempo empleado para trasladarse en medio de transporte, se observó que las personas que emplean menos de una hora tienen un 41% de posibilidades de tener TBL y un 22% de posibilidades de tener TBA. Es notable que en el grupo que emplea tres horas o más en el tiempo de transporte, la mitad de los pacientes tienen TBA y la otra mitad tienen TBL, posiblemente debido a condiciones abarrotadas o exposición al transporte.

Con respecto a la prueba de PPD se observó que las seis personas (100%) con resultado positivo, cinco de ellas (83%) tienen TBL.

Por otro lado, la mayoría de los resultados negativos (78%) se dieron en el grupo de los controles sanos, lo cual es esperable.

Después de la vacunación con BCG, el 51% no presentó TBA, el 31% presentó TBL y el 18% presentó TBA. Aunque se sabe que la vacuna BCG no detiene completamente la enfermedad, su defensa parcial está probada (Tanner et al., 2019). Al final, de aquellos que tuvieron contacto con pacientes diagnosticados con TBA, el 74% adquirió una condición latente y el 26% contrajo TBA. Entre los que no tuvieron contacto con pacientes diagnosticados con TBA, el 76% no tiene TB. Esta comparación confirma que las personas en contacto cercano con pacientes con TBA tienen mayor probabilidad de padecer TBL (Price & Nguyen, 2024).

La tabla 7 y 8, resume los niveles de las citoquinas y quimiocinas evaluadas en las muestras del tubo TB1 entre los tres grupos de estudio: pacientes con tuberculosis latente (TBL), pacientes con tuberculosis activa (TBA) y controles sanos (CS). Este análisis se realizó en función de la hipótesis planteada, que propone que existen diferencias estadísticamente significativas en los niveles de citocinas entre individuos con tuberculosis activa, infección latente y controles sanos. De las 38 citoquinas

analizadas, las citoquinas FLT3L, G-CSF, IFN- γ , IL-1RA, IL-2, IL-5 y la quimioquina IP-10 presentaron significancia estadística.

En la tabla 9 y 10 se resume los niveles de citoquinas y quimiocinas evaluadas en el tubo TB2, donde se observaron diferencias significativas para GM-CSF, IFN- γ , IL-1RA, IL-2, IL-5 y la quimioquina IP-10. Con el fin de facilitar la interpretación de los resultados, las citoquinas y quimioquinas que presentaron diferencias estadísticamente significativas mediante la prueba de Kruskal Wallis ($p < 0.05$) entre los grupos de estudio se representaron mediante gráficos de puntos individuales. Estos gráficos incluyen además el análisis post hoc de Dunn, que permite visualizar entre qué grupos (TBA, TBL y CS) se encontraron diferencias significativas.

En la figura 3, se presentan los resultados de los niveles de expresión de la citocina FLT3L en el tubo TB1, donde se muestra niveles más elevados de esta citocina en los pacientes con TBA, respecto a los pacientes con TBL y controles sanos. Estos resultados difieren de estudios previos realizados en los que no se encontró diferencia estadísticamente significativa en los niveles de esta citocina. FLT3L es una citocina hematopoyética que interactúa con los receptores de tirosina quinasa III esenciales para el mantenimiento, el inicio y expansión de la hematopoyesis (Gwaltney-Brant, 2014). Además, se ha propuesto que FLT3L puede estar involucrado en el reclutamiento de células inmunitarias a los sitios de infección, así como la activación de la respuesta inflamatoria (McKenna, 2001). Por lo tanto, el aumento de FLT3L observado en los pacientes con TBA podría estar relacionado a una mayor respuesta inflamatoria frente a la infección activa por MTB. No hay evidencia científica que respalde esta citocina como posible biomarcador para los diferentes estadios de TB por lo que se requieren investigaciones adicionales para determinar su utilidad en este contexto.

En la Figura 4 se muestran los resultados de los niveles de expresión de la citocina G-CSF en el tubo TB1, donde se observa que los pacientes con TBA presentaron niveles significativamente más altos y homogéneos en comparación con aquellos con TBL y CS. La G-CSF es una citocina clave en la proliferación y estimulación de neutrófilos (Reyes et al., 1999) lo que podría explicar su incremento en la fase activa de MTB, que se caracteriza por un intensa respuesta inflamatoria. Nuestros resultados coinciden con estudios previos que identificaron a G-CSF como parte de firmas plasmáticas capaces de distinguir entre TBA de otros estadios clínicos. (De Groote et al., 2017), reportaron una combinación de cinco biomarcadores plasmáticos, incluyendo G-CSF, que mostraron una alta capacidad diagnóstica para

TBA. Aunque dicho estudio se realizó en muestras de plasma, nuestros hallazgos amplían esta evidencia al contexto del tubo TB1, donde se evalúan las respuestas inmunes específicas inducidas por antígenos de MTB, lo que otorga mayor especificidad al hallazgo con relación a TBA.

En la Figura 5 se muestra los niveles de GM-CSF en el tubo TB2, donde se observa que el grupo con TBL y TBA muestra niveles notablemente más elevados respecto al grupo de CS. El GM-CSF induce la formación de estructuras granulomatosas y la diferenciación de macrófagos para controlar la carga bacteriana y la supervivencia de la célula hospedera durante la infección por MTB (Mishra et al., 2022). Nuestros hallazgos concuerdan con un estudio realizado por Won et al. (2017) donde identificaron a GM-CSF como parte de un conjunto de citoquinas distintivas en pacientes con TBA y TBL frente a CS, destacando su potencial como un biomarcador. Así mismo Balcells et al. (2018), reportaron que GM-CSF posee alta capacidad para diferenciar TBA de TBL y CS.

En la Figura 6, se observa que los niveles de IFN- γ en respuesta a los antígenos del tubo TB1 fueron significativamente más altos en el grupo con TBL y TBA en comparación con los CS. Este mismo patrón se repitió en el tubo TB2, donde los pacientes con TBA como los pacientes con TBL mostraron concentraciones elevadas de INF- γ y respecto al grupo control. Estos resultados respaldan el papel central del INF- γ en la respuesta inmunitaria contra MTB, puesto que esta citocina es clave en la activación de macrófagos para controlar patógenos intracelulares (Lalvani & Millington, 2008). Nuestros hallazgos concuerdan con múltiples estudios previos que proponen a INF- γ como un biomarcador potencial para diferenciar entre los estados clínicos de MTB (Clifford et al., 2019; Jeong et al., 2015; La Manna et al., 2018). Por ejemplo, Wu et al. (2017) y Zhang et al. (2024) reportaron que las concentraciones de IFN- γ aumentan progresivamente en TBA y TBL en comparación con CS. Nuestros resultados apoyan la utilidad de ensayos basados en IFN- γ , como el QuantiFERON-TB Gold, para identificar infección tuberculosa. Sin embargo, la superposición observada entre TBL y TBA subraya un desafío persistente en la práctica clínica: la falta de biomarcadores que distingan eficientemente entre estos estados. Esto es particularmente relevante en regiones endémicas, donde la priorización de tratamiento preventivo o terapia activa requiere mayor precisión diagnóstica (M. Pai, Nicol, et al., 2016).

En la figura 7 se muestran los niveles de IL-1RA tanto del tubo TB1 y TB2, presentan concentraciones significativamente más altas y variables en comparación con los CS.

Este hallazgo respalda la evidencia previa que sugiere que IL-1RA desempeña un papel clave en la respuesta inmunitaria durante la infección por MTB y podría servir como un biomarcador potencial entre los diferentes estados de TB. El antagonista del receptor de interleucina-1 (IL-1RA) es un miembro de la familia IL-1 que se une a los receptores de IL-1, compite con IL-1 β por la unión al receptor IL-1R, modulando así la respuesta inmunitaria (Arend et al., 1998). Se ha sugerido que IL-1RA es un biomarcador plasmático en muchas enfermedades inflamatorias e infecciosas, incluyendo la TB (Chegou et al., 2014). Se ha descubierto que IL-1RA está asociado con una creciente susceptibilidad a la infección de TB y se encontró que aumentaba en la TB activa (Ji et al., 2019). Nuestro hallazgo concuerda con estudios previos realizados que demuestran que IL-1RA tiene potencial como biomarcador para discriminar entre los estadios de TB. En un estudio realizado por Clifford et al. (2017), identificaron un grupo de citoquinas incluida la IL-1RA capaz de distinguir entre individuos con y sin TB. De manera similar, Suzukawa et al. (2016) demostró que la cuantificación de IL-1RA en sobrenadantes de QFT puede ser útil para discriminar entre TBA y TBL. Recientemente, Zhang et al. (2024) demostró que IL-1RA tiene potencial como biomarcador para discriminar diferentes estados de infección por MTB. De igual manera, en Perú, Sánchez et al. (2023) reportó que la detección de IL-1RA en sobrenadantes de cultivo pueden discriminar entre TBL y TBA.

En la Figura 8 se observa que los niveles de IL-2 en los tubos TB1 y TB2 fueron significativamente más elevados en pacientes con TBL en comparación con aquellos con TBA y CS. La interleucina-2 (IL-2) es una citocina producida principalmente por linfocitos T activados por antígenos (Chegou et al., 2014; Connell et al., 2011), puede promover la inmunidad celular, especialmente la replicación de células T después de la infección por MTB (Balcells et al., 2018). Nuestros resultados concuerdan con estudios previos que reportaron la IL-2 como un posible biomarcador capaz de distinguir entre los estados de TB. Por ejemplo, estudios como los de Wergeland et al. (2016), La Manna et al. (2018) y Teklu et al. (2018) han reportado que esta citocina distingue eficazmente entre TBL y CS. Así mismo, estudios de Jeong et al. (2014), Wu et al. (2016) y Kamakia et al. (2017) identificaron esta citocina como un biomarcador capaz de discriminar entre TBA y TBL. Adicionalmente, Clifford et al. (2019) reportaron que la IL-2 también permite distinguir entre TBA y CS.

En la Figura 9 se muestran los niveles de IL-5 tanto del tubo TB1 como del tubo TB2, donde se muestra que los grupos de TBL y TBA tienen concentraciones bajas, pero con diferencia significativa frente a CS. La IL-5 se relaciona al reclutamiento de

eosinófilos y basófilos, además con el desarrollo de linfocitos B productores de anticuerpos (Coffman et al., 1989; Hitoshi et al., 1990; Phillips et al., 2003; Rolink et al., 1990). Sin embargo la información sobre su papel en la inmunidad contra la TB es limitada (Domingo-Gonzalez et al., 2016). Won et al. (2016) en su estudio reportó que la IL-5 mostró diferencias significativas entre la TBA y TBL.

En la Figura 10 se muestran los niveles de la quimioquina IP-10 tanto en los tubos TB1 y TB2, donde se observa niveles notablemente elevados en los pacientes con TBL en comparación con los grupos de TBA y CS. La proteína inducible por interferón gamma 10 (IP-10) es una quimiocina producida principalmente por células presentadoras de antígenos e inducida por mecanismos innatos y adaptativos, se ha descrito que los niveles de IP-10 son más altos que los de IFN- γ , lo que sugiere que puede ser un marcador diagnóstico prometedor en algunas enfermedades infecciosas como la tuberculosis (Latorre et al., 2014). En este trabajo, observamos que los pacientes con TBL presentan niveles notablemente superiores de IP-10, un fenómeno que ha sido descrito previamente por Wu et al. (2016), quienes también reportaron diferencias significativas entre TBL y TBA. La capacidad discriminadora de IP-10 entre TBL y CS ha sido ampliamente documentada. Estudios como los de Jeong et al. (2015) y Yao et al. (2017) respaldan nuestros hallazgos, al identificar a esta citocina como un potencial biomarcador para distinguir entre estados de TB. Además, La Manna et al. (2018) demostraron que IP-10 no solo discrimina entre TBL y CS, sino que también presenta niveles elevados en TBA. Esta observación es consistente con los resultados de Wergeland et al. (2016), quienes destacaron la utilidad de IP-10 en el diagnóstico diferencial de la tuberculosis. Recientemente, Zhang et al. (2024) han corroborado que IP-10 puede distinguir entre diferentes estadios de tuberculosis. Asimismo, Luo et al. (2018) propusieron que esta citocina podría ser una herramienta valiosa en el diagnóstico de TBL, especialmente en combinación con otras pruebas inmunológicas.

VI. CONCLUSIONES

- Se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.05$) en la expresión de ciertas citoquinas entre los grupos de tuberculosis latente (TBL), tuberculosis activa (TBA) y controles sanos (CS), según el análisis con la prueba de Kruskal-Wallis seguido del post hoc de Dunn.
- Las citoquinas IL-1RA, IL-2, IL-5, IFN- γ y la quimioquina IP-10 mostraron un mayor potencial discriminativo, tanto en los tubos TB1 como TB2 del ensayo QuantiFERON Plus.
- La citocina IFN- γ , mostró una capacidad discriminativa significativa entre los grupos evaluados. Se observaron diferencias estadísticamente significativas tanto entre TBL y CS, como entre TBA y CS.

VII. RECOMENDACIONES

- Realizar análisis de curvas ROC (Receiver Operating Characteristic) para determinar con mayor precisión la sensibilidad, especificidad y capacidad discriminativa de cada biomarcador de citoquina identificado, y establecer puntos de corte clínicamente relevantes.
- Realizar investigaciones con un mayor tamaño y diversidad de la muestra en estudios futuros, incorporando participantes de distintos sectores geográficos y contextos epidemiológicos, con el fin de aumentar la representatividad y validez externa de los hallazgos.
- Desarrollar estudios longitudinales que permitan evaluar la evolución del perfil inmunológico en pacientes con tuberculosis latente y su posible progresión hacia tuberculosis activa, validando así la utilidad de los biomarcadores en el seguimiento clínico.
- Explorar la integración de los biomarcadores identificados en algoritmos diagnósticos combinados, junto con métodos convencionales para así mejorar la precisión en el diagnóstico diferencial de tuberculosis latente y activa.

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Algood, H. M. S., Chan, J., & Flynn, J. L. (2003). Chemokines and tuberculosis. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, 14(6), 467-477. [https://doi.org/10.1016/S1359-6101\(03\)00054-6](https://doi.org/10.1016/S1359-6101(03)00054-6)
- Andersen, P., Munk, M. E., Pollock, J. M., & Doherty, T. M. (2000). Specific immune-based diagnosis of tuberculosis. *The Lancet*, 356(9235), 1099-1104. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)02742-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)02742-2)
- Araujo, Z., Acosta, M., Escobar, H., Baños, R., Fernández de Larrea, C., & Rivas-Santiago, B. (2008). Respuesta inmunitaria en tuberculosis y el papel de los antígenos de secreción de Mycobacterium tuberculosis en la protección, patología y diagnóstico: Revisión. *Investigación Clínica*, 49(3), 411-441.
- Arend, W. P., Malyak, M., Guthridge, C. J., & Gabay, C. (1998). Interleukin-1 receptor antagonist: Role in biology. *Annual Review of Immunology*, 16, 27-55. <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.16.1.27>
- Balcells, M. E., Ruiz-Tagle, C., Tiznado, C., García, P., & Naves, R. (2018). Diagnostic performance of GM-CSF and IL-2 in response to long-term specific-antigen cell stimulation in patients with active and latent tuberculosis infection. *Tuberculosis (Edinburgh, Scotland)*, 112, 110-119. <https://doi.org/10.1016/j.tube.2018.08.006>
- Becken, B. A., Bula Rudas, F. J., & Chatterjee, A. (2023). Chapter 43—An update on tuberculosis. En D. Bagchi, A. Das, & B. W. Downs (Eds.), *Viral, Parasitic, Bacterial, and Fungal Infections* (pp. 515-524). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-85730-7.00020-5>
- Bizzell, E., Sia, J. K., Quezada, M., Enriquez, A., Georgieva, M., & Rengarajan, J. (2018). Deletion of BCG Hip1 protease enhances dendritic cell and CD4 T cell responses. *Journal of Leukocyte Biology*, 103(4), 739-748. <https://doi.org/10.1002/JLB.4A0917-363RR>

- Boletín epidemiológico 2023 Red de Salud Huaura.* (2023).
https://www.hdhuacho.gob.pe/WEB_MICRORED/BOLETIN/2023/Boletin_Red_Huaura_Oyon2023_SE_02.pdf
- Britania Laboratorios. (2024). *Ziehl Neelsen*.
https://www.britanialab.com/back/public/upload/productos/183_inserito_es.pdf
- CDC. (2024). *Xpert MTB/RIF Assay*. Tuberculosis (TB).
<https://www.cdc.gov/tb/php/laboratory-information/xpert-mtb-rif-assay.html>
- CDC. (2024). *Clinical Testing Guidance for Tuberculosis: Interferon Gamma Release Assay*. Tuberculosis (TB). <https://www.cdc.gov/tb/hcp/testing-diagnosis/interferon-gamma-release-assay.html>
- CDCTB. (2019). *Tuberculosis (TB): Datos básicos sobre la TB*. Centers for Disease Control and Prevention. <https://www.cdc.gov/tb/esp/topic/basics/default.htm>
- Centro Nacional de Epidemiología y Control de Enfermedades.* (2023).
https://www.dge.gob.pe/epipublic/uploads/boletin/boletin_202320_28_163316.pdf
- Chai, Q., Lu, Z., & Liu, C. H. (2020). Host defense mechanisms against *Mycobacterium tuberculosis*. *Cellular and Molecular Life Sciences: CMLS*, 77(10), 1859-1878. <https://doi.org/10.1007/s00018-019-03353-5>
- Chegou, N. N., Heyckendorf, J., Walzl, G., Lange, C., & Ruhwald, M. (2014). Beyond the IFN- γ horizon: Biomarkers for immunodiagnosis of infection with *Mycobacterium tuberculosis*. *The European Respiratory Journal*, 43(5), 1472-1486. <https://doi.org/10.1183/09031936.00151413>
- Clifford, V., Tebruegge, M., Zufferey, C., Germano, S., Forbes, B., Cosentino, L., Matchett, E., McBryde, E., Eisen, D., Robins-Browne, R., Street, A., Denholm, J., & Curtis, N. (2019a). Cytokine biomarkers for the diagnosis of tuberculosis infection and disease in adults in a low prevalence setting. *Tuberculosis (Edinburgh, Scotland)*, 114, 91-102.
<https://doi.org/10.1016/j.tube.2018.08.011>
- Clifford, V., Tebruegge, M., Zufferey, C., Germano, S., Forbes, B., Cosentino, L., Matchett, E., McBryde, E., Eisen, D., Robins-Browne, R., Street, A., Denholm, J., & Curtis, N. (2019b). Cytokine biomarkers for the diagnosis of tuberculosis infection and disease in adults in a low prevalence setting. *Tuberculosis (Edinburgh, Scotland)*, 114, 91-102.
<https://doi.org/10.1016/j.tube.2018.08.011>
- Coffman, R. L., Seymour, B. W., Hudak, S., Jackson, J., & Rennick, D. (1989). Antibody to interleukin-5 inhibits helminth-induced eosinophilia in mice. *Science (New York, N.Y.)*, 245(4915), 308-310.
<https://doi.org/10.1126/science.2787531>
- Connell, T. G., Tebruegge, M., Ritz, N., Bryant, P., & Curtis, N. (2011). The potential danger of a solely interferon-gamma release assay-based approach to testing for latent *Mycobacterium tuberculosis* infection in children. *Thorax*, 66(3), 263-264; author reply 265. <https://doi.org/10.1136/thx.2010.143396>
- De Groote, M. A., Sterling, D. G., Hraha, T., Russell, T. M., Green, L. S., Wall, K., Kraemer, S., Ostroff, R., Janjic, N., & Ochsner, U. A. (2017). Discovery and Validation of a Six-Marker Serum Protein Signature for the Diagnosis of Active Pulmonary Tuberculosis. *Journal of Clinical Microbiology*, 55(10), 3057-3071. <https://doi.org/10.1128/jcm.00467-17>
- Dheda, K., Schwander, S. K., Zhu, B., Van ZYL-SMIT, R. N., & Zhang, Y. (2010). The immunology of tuberculosis: From bench to bedside. *Respirology*, 15(3), 433-450. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1843.2010.01739.x>
- Domingo-Gonzalez, R., Prince, O., Cooper, A., & Khader, S. A. (2016). Cytokines and Chemokines in *Mycobacterium tuberculosis* Infection. *Microbiology*

- Spectrum*, 4(5), 10.1128/microbiolspec.tb2-0018-2016.
<https://doi.org/10.1128/microbiolspec.tb2-0018-2016>
- Dorrnsoro, I., & Torroba, L. (2007). Microbiología de la tuberculosis. *Anales del Sistema Sanitario de Navarra*, 30, 67-85.
- Fernandez de Vega, F., Coello, A., & Altetb Gómez, M. (2010). *Guía de Práctica Clínica sobre el diagnóstico, el Tratamiento y la Prevención de la Tuberculosis*. https://portal.guiasalud.es/wp-content/uploads/2018/12/GPC_473_Tuberculosis_AIAQS_compl.pdf
- Flores-Ibarra, A. A., Ochoa-Vázquez, M. D., & Sánchez-Tec, G. A. (2016). Estrategias diagnósticas aplicadas en la Clínica de Tuberculosis del Hospital General Centro Médico Nacional la Raza. *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social*, 54(1), 122-127.
- Global tuberculosis report*. (2024).
<https://www.who.int/publications/i/item/9789240101531>
- González-Martín, J., García-García, J. M., Anibarro, L., Vidal, R., Esteban, J., Blanquer, R., Moreno, S., & Ruiz-Manzano, J. (2010). Documento de consenso sobre diagnóstico, tratamiento y prevención de la tuberculosis. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 28(5), 297.e1-297.e20.
<https://doi.org/10.1016/j.eimc.2010.02.006>
- Graterol R, O. A., Barreto E, M. E., Ramos, N. A., Fernández F, S., Da Mata J, O. J., & Angulo, J. A. (2016). Diseño del Kit de Tinción Ziehl Neelsen del Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel”. *Revista del Instituto Nacional de Higiene Rafael Rangel*, 47(1-2), 18-26.
- Gwaltney-Brant, S. (2014). Chapter 21—Blood and bone marrow toxicity biomarkers. En R. C. Gupta (Ed.), *Biomarkers in Toxicology* (pp. 361-371). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-404630-6.00021-X>
- He, J., Fan, Y., Shen, D., Yu, M., Shi, L., Ding, S., & Li, L. (2020). Characterization of cytokine profile to distinguish latent tuberculosis from active tuberculosis and healthy controls. *Cytokine*, 135, 155218.
<https://doi.org/10.1016/j.cyto.2020.155218>
- Hitoshi, Y., Yamaguchi, N., Mita, S., Sonoda, E., Takaki, S., Tominaga, A., & Takatsu, K. (1990). Distribution of IL-5 receptor-positive B cells. Expression of IL-5 receptor on Ly-1(CD5)+ B cells. *Journal of Immunology (Baltimore, Md.: 1950)*, 144(11), 4218-4225.
- Jasenosky, L. D., Scriba, T. J., Hanekom, W. A., & Goldfeld, A. E. (2015). T cells and adaptive immunity to Mycobacterium tuberculosis in humans. *Immunological Reviews*, 264(1), 74-87. <https://doi.org/10.1111/imr.12274>
- Jeong, Y. H., Hur, Y.-G., Lee, H., Kim, S., Cho, J.-E., Chang, J., Shin, S. J., Lee, H., Kang, Y. A., Cho, S.-N., & Ha, S.-J. (2015). Discrimination between active and latent tuberculosis based on ratio of antigen-specific to mitogen-induced IP-10 production. *Journal of Clinical Microbiology*, 53(2), 504-510.
<https://doi.org/10.1128/JCM.02758-14>
- Ji, D. X., Yamashiro, L. H., Chen, K. J., Mukaida, N., Kramnik, I., Darwin, K. H., & Vance, R. E. (2019). Type I interferon-driven susceptibility to Mycobacterium tuberculosis is mediated by IL-1Ra. *Nature Microbiology*, 4(12), 2128-2135.
<https://doi.org/10.1038/s41564-019-0578-3>
- Jilani, T. N., Avula, A., Zafar Gondal, A., & Siddiqui, A. H. (2025). Active Tuberculosis. En *StatPearls*. StatPearls Publishing.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513246/>
- Kamakia, R., Kiazzyk, S., Waruk, J., Meyers, A., Ochanda, J., Ball, T. B., & Oyugi, J. (2017, marzo 1). *Potential biomarkers associated with discrimination between latent and active pulmonary tuberculosis* [Text]. International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. <https://doi.org/10.5588/ijtld.16.0176>

- Khader, S. A., Partida-Sanchez, S., Bell, G., Jelley-Gibbs, D. M., Swain, S., Pearl, J. E., Ghilardi, N., deSauvage, F. J., Lund, F. E., & Cooper, A. M. (2006). Interleukin 12p40 is required for dendritic cell migration and T cell priming after Mycobacterium tuberculosis infection. *Journal of Experimental Medicine*, 203(7), 1805-1815. <https://doi.org/10.1084/jem.20052545>
- Kiazyk, S., & Ball, T. (2017). Latent tuberculosis infection: An overview. *Canada Communicable Disease Report*, 43(3-4), 62-66.
- La Manna, M. P., Orlando, V., Li Donni, P., Sireci, G., Di Carlo, P., Cascio, A., Dieli, F., & Caccamo, N. (2018a). Identification of plasma biomarkers for discrimination between tuberculosis infection/disease and pulmonary non tuberculosis disease. *PloS One*, 13(3), e0192664. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0192664>
- La Manna, M. P., Orlando, V., Li Donni, P., Sireci, G., Di Carlo, P., Cascio, A., Dieli, F., & Caccamo, N. (2018b). Identification of plasma biomarkers for discrimination between tuberculosis infection/disease and pulmonary non tuberculosis disease. *PloS One*, 13(3), e0192664. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0192664>
- LabMedica. (2016, agosto 9). *Métodos moleculares detectan patógenos pulmonares más rápidamente*. Labmedica.es. <https://www.labmedica.es/microbiologia/articulos/294765530/metodos-moleculares-detectan-patogenos-pulmonares-mas-rapidamente.html>
- Lalvani, A., & Millington, K. A. (2008). T Cells and Tuberculosis: Beyond Interferon- γ . *The Journal of Infectious Diseases*, 197(7), 941-943. <https://doi.org/10.1086/529049>
- Latorre, I., Díaz, J., Mialdea, I., Serra-Vidal, M., Altet, N., Prat, C., Díez, N., Escribano, A., Casas, I., Rodrigo, C., Ausina, V., Ruhwald, M., & Domínguez, J. (2014). IP-10 is an accurate biomarker for the diagnosis of tuberculosis in children. *Journal of Infection*, 69(6), 590-599. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2014.06.013>
- Li, H., Ren, W., Liang, Q., Zhang, X., Li, Q., Shang, Y., Ma, L., Li, S., & Pang, Y. (2023). A novel chemokine biomarker to distinguish active tuberculosis from latent tuberculosis: A cohort study. *QJM: Monthly Journal of the Association of Physicians*, 116(12), 1002-1009. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcad214>
- Lozano, J. A. (2002). *Tuberculosis. Patogenia, diagnóstico y tratamiento*. https://d1wqtxts1xzle7.cloudfront.net/56262369/13035870_S300_es-libre.pdf?1523121603=&response-content-disposition=inline%3B+filename%3DS300_es.pdf&Expires=1733416862&Signature=EzaRZAxnHhM49ayF7cpE0N4i3-6x6lwOvzN5SLcXeNp-cgMXgpDfZYAJ1LvqTo1XVIGQWy~Hhrr85s6zMtZxoqLstBqAxfQuqFgQfV28VW~t0qH6JawE3oR19XkBqzA6JQzzlwwcPYTQWzvLAtm2YgpehErUvQm4lBZ1tnla2seuMAxZ-B8Hb4n2h0NszoNxmDLSS8ylq8Djna94S3P1wng2StMB0wrWi3hgirDmwNK CpUsr8F6jkFhjbV1F1yq4dnHc7RxOt0L~O7sqyrVM2DbcfNKCysB1gTGuLofL3tiUNG4LAzQHD05w5Zd4WITmRJS4U8t6j80ru--ntbQLUw__&Key-Pair-Id=APKAJLOHF5GGSLRBV4ZA
- Luo, J., Zhang, M., Yan, B., Li, F., Guan, S., Chang, K., Jiang, W., Xu, H., Yuan, T., Chen, M., & Deng, S. (2019). Diagnostic performance of plasma cytokine biosignature combination and MCP-1 as individual biomarkers for differentiating stages Mycobacterium tuberculosis infection. *The Journal of Infection*, 78(4), 281-291. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2018.10.017>
- Mack, U., Migliori, G. B., Sester, M., Rieder, H. L., Ehlers, S., Goletti, D., Bossink, A., Magdorf, K., Hölscher, C., Kampmann, B., Arend, S. M., Detjen, A., Bothamley, G., Zellweger, J. P., Milburn, H., Diel, R., Ravn, P., Cobelens, F.,

- Cardona, P. J., ... TBNET. (2009). LTBI: Latent tuberculosis infection or lasting immune responses to *M. tuberculosis*? A TBNET consensus statement. *The European Respiratory Journal*, 33(5), 956-973.
<https://doi.org/10.1183/09031936.00120908>
- Madan-Lala, R., Sia, J. K., King, R., Adekambi, T., Monin, L., Khader, S. A., Pulendran, B., & Rengarajan, J. (2014). Mycobacterium tuberculosis impairs dendritic cell functions through the serine hydrolase Hip1. *Journal of Immunology (Baltimore, Md.: 1950)*, 192(9), 4263-4272.
<https://doi.org/10.4049/jimmunol.1303185>
- Mayer-Barber, K. D., Andrade, B. B., Barber, D. L., Hieny, S., Feng, C. G., Caspar, P., Oland, S., Gordon, S., & Sher, A. (2011). Innate and adaptive interferons suppress IL-1 α and IL-1 β production by distinct pulmonary myeloid subsets during Mycobacterium tuberculosis infection. *Immunity*, 35(6), 1023-1034.
<https://doi.org/10.1016/j.immuni.2011.12.002>
- McKenna, H. J. (2001). Role of hematopoietic growth factors/flt3 ligand in expansion and regulation of dendritic cells. *Current Opinion in Hematology*, 8(3), 149.
- MINSA. (2024). *Norma Técnica de Salud para la prevención y control de la tuberculosis*.
<https://bvs.minsa.gob.pe/local/MINSA/7667.pdf>
- MINSA DPCTB. (2025). *MINSA - DPCTB :: Portal de Información*.
<http://www.tuberculosis.minsa.gob.pe/DashboardDPCTB/Dashboard.aspx>
- Miranda G, G., Díaz P, J. C., Arancibia H, P., Antolini T, M., Díaz G, C., & Vidal F, A. (2004). MANIFESTACIONES RADIOGRAFICAS DE LA TUBERCULOSIS PULMONAR. *Revista chilena de radiología*, 10(4), 178-182.
<https://doi.org/10.4067/S0717-93082004000400006>
- Mishra, A., Singh, V. K., Jagannath, C., Subbian, S., Restrepo, B. I., Gauduin, M.-C., & Khan, A. (2022). Human Macrophages Exhibit GM-CSF Dependent Restriction of Mycobacterium tuberculosis Infection via Regulating Their Self-Survival, Differentiation and Metabolism. *Frontiers in Immunology*, 13.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.859116>
- Montalla, V. (2021). (PDF) *Mycobacterium tuberculosis: An Overview of its General Characteristics, Pathophysiology, and Future Directions*. ResearchGate.
https://www.researchgate.net/publication/354528725_Mycobacterium_tuberculosis_An_Overview_of_its_General_Characteristics_Pathophysiology_and_Future_Directions
- Nava Paz, O., Hassanhi, M., & Prieto, L. (2005). Evaluación de la baciloscopia, cultivo y reacción en cadena de la polimerasa para el diagnóstico de tuberculosis pulmonar. *Kasmera*, 33(2), 119-131.
- Nicol, M. P., Workman, L., Isaacs, W., Munro, J., Black, F., Eley, B., Boehme, C. C., Zemanay, W., & Zar, H. J. (2011). Accuracy of the Xpert MTB/RIF test for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in children admitted to hospital in Cape Town, South Africa: A descriptive study. *The Lancet. Infectious Diseases*, 11(11), 819-824. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(11\)70167-0](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(11)70167-0)
- Pai, M., Behr, M. A., Dowdy, D., Dheda, K., Divangahi, M., Boehme, C. C., Ginsberg, A., Swaminathan, S., Spigelman, M., Getahun, H., Menzies, D., & Raviglione, M. (2016). Tuberculosis. *Nature Reviews Disease Primers*, 2(1), 1-23. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.76>
- Pai, M., Denkinger, C. M., Kik, S. V., Rangaka, M. X., Zwerling, A., Oxlade, O., Metcalfe, J. Z., Cattamanchi, A., Dowdy, D. W., Dheda, K., & Banaei, N. (2014). Gamma Interferon Release Assays for Detection of Mycobacterium tuberculosis Infection. *Clinical Microbiology Reviews*, 27(1), 3-20.
<https://doi.org/10.1128/CMR.00034-13>

- Pai, M., Nicol, M. P., & Boehme, C. C. (2016). Tuberculosis Diagnostics: State of the Art and Future Directions. *Microbiology Spectrum*, 4(5), 10.1128/microbiolspec.tb2-0019-2016.
<https://doi.org/10.1128/microbiolspec.tb2-0019-2016>
- Pai, R. K., Convery, M., Hamilton, T. A., Boom, W. H., & Harding, C. V. (2003). Inhibition of IFN- γ -Induced Class II Transactivator Expression by a 19-kDa Lipoprotein from Mycobacterium tuberculosis: A Potential Mechanism for Immune Evasion. *The Journal of Immunology*, 171(1), 175-184.
<https://doi.org/10.4049/jimmunol.171.1.175>
- Pennini, M. E., Liu, Y., Yang, J., Croniger, C. M., Boom, W. H., & Harding, C. V. (2007). CCAAT/enhancer-binding protein beta and delta binding to CIITA promoters is associated with the inhibition of CIITA expression in response to Mycobacterium tuberculosis 19-kDa lipoprotein. *Journal of Immunology (Baltimore, Md.: 1950)*, 179(10), 6910-6918.
<https://doi.org/10.4049/jimmunol.179.10.6910>
- Pharmaceutical Microbiology. (2016). *Ziehl-Neelsen Stain—An overview | ScienceDirect Topics*. <https://www.sciencedirect.com/topics/immunology-and-microbiology/ziehl-neelsen-stain>
- Phillips, C., Coward, W. R., Pritchard, D. I., & Hewitt, C. R. A. (2003). Basophils express a type 2 cytokine profile on exposure to proteases from helminths and house dust mites. *Journal of Leukocyte Biology*, 73(1), 165-171.
<https://doi.org/10.1189/jlb.0702356>
- Price, C., & Nguyen, A. D. (2024). Latent Tuberculosis. En *StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK599527/>
- Price, C., & Nguyen, A. D. (2025). Latent Tuberculosis. En *StatPearls*. StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK599527/>
- QIAGEN. (2017). *QuantiFERON-TB Gold Plus (QFT-Plus) ELISA package insert*.
- Ramachandra, L., Noss, E., Boom, W. H., & Harding, C. V. (2001). Processing of Mycobacterium tuberculosis antigen 85B involves intraphagosomal formation of peptide-major histocompatibility complex II complexes and is inhibited by live bacilli that decrease phagosome maturation. *The Journal of Experimental Medicine*, 194(10), 1421-1432.
<https://doi.org/10.1084/jem.194.10.1421>
- Reyes, E., García-Castro, I., Esquivel, F., Hornedo, J., Cortes-Funes, H., Solovera, J., & Alvarez-Mon, M. (1999). Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) transiently suppresses mitogen-stimulated T-cell proliferative response. *British Journal of Cancer*, 80(1-2), 229-235.
<https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6690344>
- Rodríguez, R. M., & Martínez, R. G. (2008). *Fundamentos teóricos y prácticos de la histoquímica*. Consejo Superior de Investigaciones Científicas, CSIC.
<https://dialnet.unirioja.es/servlet/libro?codigo=444861>
- Rolink, A. G., Thalmann, P., Kikuchi, Y., & Erdei, A. (1990). Characterization of the interleukin 5-reactive splenic B cell population. *European Journal of Immunology*, 20(9), 1949-1956. <https://doi.org/10.1002/eji.1830200912>
- Sanchez, C., Jaramillo-Valverde, L., Capristano, S., Solis, G., Soto, A., Valdivia-Silva, J., Poterico, J. A., & Guio, H. (2023). Antigen-Induced IL-1RA Production Discriminates Active and Latent Tuberculosis Infection. *Microorganisms*, 11(6), 1385.
<https://doi.org/10.3390/microorganisms11061385>
- Sia, J. K., Bizzell, E., Madan-Lala, R., & Rengarajan, J. (2017). Engaging the CD40-CD40L pathway augments T-helper cell responses and improves control of Mycobacterium tuberculosis infection. *PLoS Pathogens*, 13(8), e1006530.
<https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1006530>

- Srivastava, S., & Ernst, J. D. (2014). Cell-to-cell transfer of *M. tuberculosis* antigens optimizes CD4 T cell priming. *Cell Host & Microbe*, *15*(6), 741-752. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2014.05.007>
- Srivastava, S., Grace, P. S., & Ernst, J. D. (2016). Antigen Export Reduces Antigen Presentation and Limits T Cell Control of *M. tuberculosis*. *Cell Host & Microbe*, *19*(1), 44-54. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2015.12.003>
- Suzukawa, M., Akashi, S., Nagai, H., Nagase, H., Nakamura, H., Matsui, H., Hebisawa, A., & Ohta, K. (2016). Combined Analysis of IFN- γ , IL-2, IL-5, IL-10, IL-1RA and MCP-1 in QFT Supernatant Is Useful for Distinguishing Active Tuberculosis from Latent Infection. *PLOS ONE*, *11*(4), e0152483. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0152483>
- Tailleux, L., Schwartz, O., Herrmann, J.-L., Pivert, E., Jackson, M., Amara, A., Legres, L., Dreher, D., Nicod, L. P., Gluckman, J. C., Lagrange, P. H., Gicquel, B., & Neyrolles, O. (2002). DC-SIGN Is the Major Mycobacterium tuberculosis Receptor on Human Dendritic Cells. *Journal of Experimental Medicine*, *197*(1), 121-127. <https://doi.org/10.1084/jem.20021468>
- Tanner, R., Villarreal-Ramos, B., Vordermeier, H. M., & McShane, H. (2019). The Humoral Immune Response to BCG Vaccination. *Frontiers in Immunology*, *10*, 1317. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01317>
- Teklu, T., Kwon, K., Wondale, B., HaileMariam, M., Zewude, A., Medhin, G., Legesse, M., Pieper, R., & Ameni, G. (2018). Potential Immunological Biomarkers for Detection of Mycobacterium tuberculosis Infection in a Setting Where *M. tuberculosis* Is Endemic, Ethiopia. *Infection and Immunity*, *86*(4), 10.1128/iai.00759-17. <https://doi.org/10.1128/iai.00759-17>
- Thwaites, G. (2014). 40—Tuberculosis. En J. Farrar, P. J. Hotez, T. Junghanss, G. Kang, D. Laloo, & N. J. White (Eds.), *Manson's Tropical Infectious Diseases (Twenty-third Edition)* (pp. 468-505.e3). W.B. Saunders. <https://doi.org/10.1016/B978-0-7020-5101-2.00041-8>
- Tuberculosis—OPS/OMS | Organización Panamericana de la Salud. (2024, abril 19). <https://www.paho.org/es/temas/tuberculosis>
- Wergeland, I., Assmus, J., & Dyrhol-Riise, A. M. (2016). Cytokine Patterns in Tuberculosis Infection; IL-1ra, IL-2 and IP-10 Differentiate Borderline QuantiFERON-TB Samples from Uninfected Controls. *PLOS ONE*, *11*(9), e0163848. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0163848>
- Wolf, A. J., Desvignes, L., Linas, B., Banaiee, N., Tamura, T., Takatsu, K., & Ernst, J. D. (2007). Initiation of the adaptive immune response to Mycobacterium tuberculosis depends on antigen production in the local lymph node, not the lungs. *Journal of Experimental Medicine*, *205*(1), 105-115. <https://doi.org/10.1084/jem.20071367>
- Won, E.-J., Choi, J.-H., Cho, Y.-N., Jin, H.-M., Kee, H. J., Park, Y.-W., Kwon, Y.-S., & Kee, S.-J. (2017). Biomarkers for discrimination between latent tuberculosis infection and active tuberculosis disease. *The Journal of Infection*, *74*(3), 281-293. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2016.11.010>
- World Health Organization. (2010). *Treatment of Tuberculosis: Guidelines* (4th ed.). World Health Organization. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK138748/>
- World Health Organization. (2025). *Tuberculosis (TB)*. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis>
- Wu, J., Wang, S., Lu, C., Shao, L., Gao, Y., Zhou, Z., Huang, H., Zhang, Y., & Zhang, W. (2017). Multiple cytokine responses in discriminating between active tuberculosis and latent tuberculosis infection. *Tuberculosis (Edinburgh, Scotland)*, *102*, 68-75. <https://doi.org/10.1016/j.tube.2016.06.001>
- Yao, X., Liu, Y., Liu, Y., Liu, W., Ye, Z., Zheng, C., & Ge, S. (2017). Multiplex analysis of plasma cytokines/chemokines showing different immune

responses in active TB patients, latent TB infection and healthy participants. *Tuberculosis*, 107, 88-94. <https://doi.org/10.1016/j.tube.2017.07.013>

Zhang, L., Yang, Z., Wu, F., Ge, Q., Zhang, Y., Li, D., Gao, M., & Liu, X. (2024). Multiple cytokine analysis based on QuantiFERON-TB gold plus in different tuberculosis infection status: An exploratory study. *BMC Infectious Diseases*, 24(1), 28. <https://doi.org/10.1186/s12879-023-08943-0>

I. ANEXOS

Anexo 1. Instrumento de recolección de datos - encuesta

47

ENCUESTA CLÍNICA – EPIDEMIOLÓGICA DE LOS PARTICIPANTES

001	Fecha de entrevista: dd/mm/aaaa	12 03 2024			
002	Lugar de la entrevista :	003 Centro de Salud/Hospital de Procedencia:			004 No. Historia Clínica:
	Hosp. San Juan de Benigno				
005	Apellidos y Nombres del participante:	[REDACTED]			
006	Número de Teléfono o contacto:	007 Género:	008 Peso:	009 Talla:	010 Perímetro abdominal:
	788 609 637	1. Masculino 2. Femenino	52 Kg	1.48m	88 cms
011	Raza o grupo étnico al que pertenece el participante:	1. Negro/a 2. Blanco/a 3. Asiático/a 4. Mestizo/a 5. Otro. Especifique.....			
012	¿Cuál es su fecha de nacimiento? dd/mm/aaaa	27 06 1983			
013	¿En qué distrito, provincia y departamento nació?	Distrito: La Unión Provincia: Piura Departamento: Piura			
014	¿Cuál es su estado civil actual?	1. Soltero/a 2. Casado/a 3. Conviviente 4. Separado/a 5. Divorciado/a 6. Viudo/a			
015	¿Cuál es su grado de instrucción?	a. Primaria: 1 2 3 4 5 6 (Año de estudios) b. Secundaria: 1 2 3 4 5 (Año de estudios) c. Escuela Superior/Técnica: 1. Incompleta 2. Completa d. Superior Universitario: 1. Incompleta 2. Completa			
016	¿Cuál es su principal ocupación?	1. Trabajador dependiente 5. Su casa 2. Trabajador independiente 6. Desempleado 3. Eventual/Interinos 7. Sus rentas 4. Estudia			
017	¿En qué lugar realiza su principal ocupación?	Hospital			
018	Incluyéndose usted ¿Cuántas personas habitan en casa? (Incluir servicio doméstico)	03			
019	¿A cuánto asciende el ingreso familiar, incluyendo el suyo? (salario mínimo S/.950.00)	1. Mayor de 4 salarios mínimos al mes 2. 3 salarios mínimos al mes 3. De 1 a 2 salarios mínimos al mes 4. Menos de un salario mínimo al mes			

020	¿Qué tipo de transporte(s) usa con mayor frecuencia?	1. Tren eléctrico 2. Metropolitano 3. Ómnibus 4. Combi	5. Taxi 6. Mototaxi 7. Particular 8. A pie
021	¿Qué tiempo emplea usted para transportarse?	1. Menos de una hora 2. Una hora 3. Dos horas	4. Tres horas 5. Cuatro horas 6. Mayor de 4 horas
		Si es mayor de 4 horas Especificar:	

022	¿Ha tenido alguna vez tuberculosis?	1. SI (2) NO Si la respuesta es SI especificar cuándo le diagnosticaron la enfermedad? (mes/año):
023	¿Se ha hecho alguna vez la prueba de PPD?	1. SI 2. NO Si la respuesta es NO pasar a la pregunta #025
024	¿Cuál fue el resultado de su PPD?	1. Positivo (2) Negativo 3. No sabe
025	¿Tiene la cicatriz de la vacuna de BCG?	1. SI 2. NO
026	¿Tuvo contacto con algún paciente con diagnóstico de tuberculosis?	1. SI 2. NO Si la respuesta es SI especificar el vínculo que mantiene con el paciente (si es familiar o no): Si la respuesta es NO pasar a la pregunta #035
027	¿Hace cuánto tiempo tuvo contacto con un paciente diagnosticado con tuberculosis? (mm/aaaa)	02 2024

028	¿Por cuánto tiempo tuvo contacto con un paciente diagnosticado con tuberculosis?	30 días..... Estuvo en área de PCR. (Especificar cantidad: días, meses)
029	¿El paciente con tuberculosis con el que tuvo o mantiene contacto convive con Usted?	1. SI (2) NO
030	¿El Contacto comparte el mismo ambiente de trabajo?	1. SI (2) NO
031	¿El Contacto comparte el mismo ambiente de estudios?	1. SI (2) NO
032	¿El Contacto vive en la misma Comunidad?	1. SI (3) NO

033	¿Está recibiendo terapia con corticosteroides?	1. SI (2) NO Si la respuesta es NO pasar a la pregunta #049
034	¿Qué corticosteroide(s) está recibiendo y por cuánto tiempo?	

HISTORIA MEDICA

035	Asma	1. SI (2) No	042	Hepatitis B	1. SI (2) No
036	Diabetes mellitus	1. SI (2) No	043	Lupus	1. SI (2) No
037	Insuficiencia renal	1. SI (2) No	044	Artritis reumatoide	1. SI (2) No
038	Enfermedad de Crohn	1. SI (2) No	045	Hepatitis C	1. SI (2) No
039	Cáncer de pulmón	1. SI (2) No	046	Cáncer hematológico	1. SI (2) No
040	Terapia inmunosupresora	1. SI (2) No	047	Psoriasis	1. SI (2) No
041	Tuberculosis	1. SI (2) No	048	Otro tipo de cáncer	1. SI (2) No

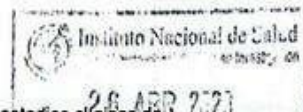
Instituto Nacional de Cáncer
Evaluación del perfil inmunológico y transcriptómico en pacientes con diferentes estadios clínicos de tuberculosis latente

Evaluación del perfil inmunológico y transcriptómico en pacientes con diferentes estadios clínicos de tuberculosis latente

26 ABR 2023

INFORMACIÓN CLÍNICA: SÍNTOMAS DEL PACIENTE AL MOMENTO DE LA EVALUACION

#	SÍGNOS / SÍNTOMAS	Fecha de Aparición (dd/mm/aaaa)	#	SÍGNOS / SÍNTOMAS	Fecha de Aparición (dd/mm/aaaa)
049	Tos 1. SÍ 2. NO		056	Sudoración nocturna 1. SÍ 2. NO	
050	Escalofríos 1. SÍ 2. NO		057	Diarrea 1. SÍ 2. NO	
051	Pérdida de Apetito 1. SÍ 2. NO		058	Carúnculo 1. SÍ 2. NO	
052	Fiebre 1. SÍ 2. NO		059	Dolor Abdominal 1. SÍ 2. NO	
053	Dolor de pecho 1. SÍ 2. NO		060	Adenopatía 1. SÍ 2. NO	
054	Hemoptisis 1. SÍ 2. NO Si la respuesta es SÍ especificar número de episodios:		061	Ganglios Abdominales 1. SÍ 2. NO	
055	Expectoración Hemoptoica 1. SÍ 2. NO Si la respuesta es SÍ especificar número de episodios:		062	Otro: Especificar:.....	



Evaluación del perfil inmunológico y transcricional en nacientes con diferentes...

Fuente: Instituto Nacional de Salud (2023)

Anexo 2. Consentimiento informado

19. ANEXOS DEL PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN

ANEXO 1

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LA PARTICIPACION EN PROYECTO DE INVESTIGACION

Título del Protocolo: "Evaluación del perfil Inmunológico y transcriptómico en pacientes con diferentes estadios clínicos de tuberculosis latente"

Código del Participante: 47

Investigador Principal: Marco Galarza Pérez, Biólogo del Laboratorio de Referencia Nacional de Biotecnología y Biología Molecular del Instituto Nacional de Salud Av. Defensores del Morro 2268 Chorrillos, Lima-Perú.

Fuente de Financiamiento: PROCIENCIA / Instituto Nacional de Salud del Perú

Este documento de consentimiento explica porque se está llevando a cabo este estudio y cuál será su rol si Usted acepta participar. Este documento también explica los posibles riesgos asociados a su participación.

El investigador responsable es el Blgo. Marco Galarza Pérez del Area de Innovación y Desarrollo del Instituto Nacional de Salud, situado en Av. Defensores del Morro 2268 Chorrillos, Lima-Perú. Un miembro de su equipo le dará una copia de este consentimiento para que usted la guarde.

Por favor lea la información abajo y haga preguntas acerca de cualquier detalle que usted no entienda antes de decidir si participará o no. La participación en el estudio la decide usted y también tiene la libertad de negarse a participar sin temor a que se le modifique la atención de salud que usted viene recibiendo.

Los estudios de investigación solo incluyen personas que acceden libremente a participar. Se ha planificado enrolar 30 participantes para este estudio, procedentes de Lima y/o Callao.

¿Cuál es el propósito de este estudio?

Para responder a esta pregunta es importante primero conocer las dos formas de Infección por tuberculosis (TB):

- La tuberculosis activa (TBA), la cual significa que el paciente tiene la bacteria de la TB en alguna parte de su cuerpo (generalmente en pulmones), y que está produciendo tos, fiebre y pérdida de peso
- La tuberculosis latente (TBL), donde la bacteria parece estar escondida y dormida, sin generar aparentemente ningún daño en la salud del paciente. Sin embargo, durante la vejez o en presencia de algunas enfermedades que deterioran nuestras defensas como cáncer, diabetes, lupus, etc. la bacteria se despierta y empieza a producir la TB.

En consecuencia, el propósito de este estudio es poder identificar si un paciente tiene TB activa o latente estudiando algunos indicadores biológicos presentes en su muestra de sangre.

¿Qué sucederá si Usted decide participar en el estudio?

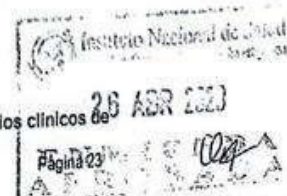
Si Usted decide participar en este estudio, se le tomara una muestra de sangre de una vena de uno de sus brazos. Esta muestra de sangre será estudiada en el laboratorio del Instituto Nacional de Salud localizado en Chorrillos. Este estudio va a involucrar la medición de citoquinas que están relacionadas a la respuesta Inmunológica y análisis transcriptómico en base a ARNs.

Esto solo significa que su sangre podría ayudar a saber más acerca de los componentes de la sangre y patogénesis de la TB.

Evaluación del perfil inmunológico y transcriptómico en pacientes con diferentes estadios clínicos de

Fecha: 24/04/2023

tuberculosis latente
versión 3.0



En este estudio participarán 30 personas aproximadamente que residen en las provincias de Lima y/o Callao. **Si usted participa en este estudio**, tomaremos una muestra de 10 mililitros de su sangre, equivalente a dos cucharaditas de té.

El volumen de sangre que obtendremos de usted no representa un peligro para su salud. Sus muestras serán rotuladas con un código (no llevará su nombre) y la fecha de toma de la muestra. Este código estará listado junto a su nombre solamente en un listado que permanecerá bajo la custodia de los investigadores principales, de esta manera su nombre permanecerá en el anonimato. También nos gustaría guardar sus muestras de ADN, ARN para clarificar nuestros hallazgos en caso que en el futuro otros estudios relacionados con TB encuentren otros resultados. Nosotros no compartiremos sus muestras con personas que no pertenezcan a nuestro equipo de investigadores.

Nos gustaría también informarle que nosotros necesitamos tener acceso a su historia clínica y a la información acerca de su estado de salud y a todos los exámenes de laboratorio y clínicos que se le practicaron para llegar al diagnóstico de su enfermedad si se presenta el caso.

¿Cuáles son los riesgos y efectos no deseados?

Los riesgos que creemos son parte de este estudio son aquellos riesgos relacionados a la toma de sangre. Ellos incluyen los efectos secundarios de la colecta de la muestra de sangre como son: una probabilidad muy baja de infección con bacterias, inflamación transitoria, en raras ocasiones podría aparecer hematomas o sangrado después de retirar la aguja. Algunas veces las personas pierden el conocimiento cuando se les extrae sangre.

¿Cuáles son los beneficios personales o aquellos que otros gozarán si participo en el estudio?

No habrá un beneficio directo para usted. Sin embargo, esperamos que los conocimientos que resulten de este estudio beneficien en el futuro a las personas que padecen de TB.

Si Usted no desea participar del estudio: ¿Cuáles son las opciones disponibles para Usted?

Su participación en este estudio es completamente voluntaria. Usted es libre de negarse a participar en el estudio y si así lo decide esto no influenciará la relación con su médico tratante ni con el equipo de investigadores. Usted tiene el derecho de abandonar el estudio en cualquier momento que usted desee y si así lo decide no se le castigará ni perderá los beneficios a los que usted tiene derecho. Si usted decide dejar de participar en este estudio de investigación por cualquier razón, usted debe contactar al: Blgo. Marco Galarza 7480000 anexo 1424. Si usted decide retirarse del estudio la información clínica, muestras de sangre y material derivado de sus muestras de sangre serán eliminadas.

¿Cómo se protegerá la privacidad y confidencialidad de la información que se obtenga de usted para este estudio?

Acceso a información acerca de la salud de un individuo

Las personas que pueden hacer uso de esta información incluyen a: miembros autorizados del equipo de investigación.

Los resultados del estudio se publicarán en revistas científicas y médicas. Estas no tendrán su nombre o información que pueda servir para identificar su nombre. Como se le explicó sus muestras de sangre serán rotuladas con un número (código del proyecto) que será ligado a una lista general. Solo el investigador principal y los co-investigadores tendrán copias de esta lista. De esta manera ellos sabrán que datos pertenecen a usted.

Autorización de acceso a la Información

Firmando este consentimiento usted se compromete a brindarnos información respecto a sus datos personales (sexo, edad, origen, etc.) que se le solicitará a través de una

encuesta clínica – epidemiológica. De la veracidad de su respuesta, dependerá el éxito de este estudio.

Expiración de la autorización – Una vez que Ud. haya autorizado el uso de su información, el investigador podrá estudiarla por muchos años a menos que usted decida retirarse del estudio.

Si Usted decide participar en el estudio: ¿Le costará algo?

Usted no tendrá que pagar por formar parte en el estudio.

¿Cuáles son mis derechos si decido participar en el estudio?

La participación en este estudio es completamente VOLUNTARIA. Su firma en este documento quiere decir que usted ha sido informado(a) acerca del estudio y ha leído este consentimiento aceptando las condiciones antes mencionadas. Usted tendrá una copia de este documento, la cual se le entregará durante la entrevista por el personal del proyecto.

Es importante señalar, que este consentimiento ha sido revisado y aprobado por el Comité de Ética en Investigación del Instituto Nacional de Salud (7481111 Anexo 2179). La tarea de este comité es asegurar que los participantes estén protegidos de daños. Si Usted desea conocer más acerca de este comité puede contactarse directamente a través de los datos de contacto proporcionados. Asimismo, si tiene alguna queja o molestia sobre el estudio, puede llamar al Dr. Carlos Yábar, Presidente del Comité de Ética en Investigación del Instituto Nacional de Salud, teléfono 7481111 Anexo 2179.

CERTIFICADO DE CONSENTIMIENTO

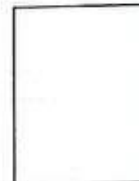
He leído o me ha sido leída la información contenida en todas las páginas de este documento. Tuve la oportunidad de hacer preguntas relacionadas con mi participación que fueron resueltas de manera satisfactoria y entendible. Doy mi consentimiento voluntario para participar en este estudio.

NOMBRE DEL PARTICIPANTE: _____

FIRMA DEL PARTICIPANTE: _____

FECHA Y HORA: 12-03-2024 7:35am

Si el participante no puede leer y/o firmar: Huella de pulgar derecho del voluntario:



Nombre Representante Legal

(En caso de incapacidad del participante)

Marcar el Parentesco: padre, madre, tutor, esposo, otro: _____

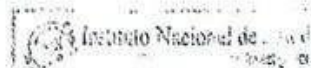
FIRMA _____

Certifico que he leído o he escuchado la lectura de manera completa y entendible de este documento de consentimiento informado al posible participante y que el participante ha tenido la oportunidad de hacer preguntas que han sido resueltas de manera satisfactoria. Confirmando que el participante ha dado su consentimiento de manera voluntaria.

NOMBRE DEL ENTREVISTADOR: _____

FIRMA DEL ENTREVISTADOR: _____

FECHA Y HORA: 12-03-2024 7:38 am



Evaluación del perfil inmunológico y transcriptómico en pacientes con diferentes estadios clínicos de tuberculosis latente

26 ABR 2024

Fecha: 24/04/2023

versión 3.0

Página 25 de 25

Anexo 3. Resultados de la prueba de QuantiFERON TB- Plus

Proyecto: "Evaluación del Perfil Inmunológico y Transcriptómico en Pacientes con Diferentes Estados Clínicos de Tuberculosis Latente"

Resultado del ensayo QuantiFERON- TB Gold Plus

Fecha de realización de la prueba: 23-08-2024

Participante: [REDACTED]

Resultado UI/mL

Nil	TB1	TB2	Mit	TB1-Nil	TB2-Nil	Mit-Nil	Resultado
3.82	>10	>10	>10	>10	>10	>10	POSITIVO

Interpretación de los resultados del QuantiFERON-TB Gold Plus:

Nil. [UI/mL]	TB1 menos Nil. [UI/mL]	TB2 menos Nil. [UI/mL]	Mit. menos Nil. [UI/mL]	QFT-Plus Resultado	Interpretation
≤ 8.0	≥0.35 y ≥25% de Nil.	Cualquiera	Cualquiera	Positivo	PROBABLE Infección por <i>M. tuberculosis</i>
	Cualquiera				
>8.0	Cualquiera		≥0.5	Negativo	IMPROBABLE Infección por <i>M. tuberculosis</i>
			<0.5		
>8.0	Cualquiera			Indeterminado	La probabilidad de infección por <i>M. tuberculosis</i> no se puede determinar

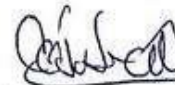
Nil: el tubo no contiene antígenos peptídicos del complejo de *M. tuberculosis* (MTB)

TB1: tubo contiene antígenos peptídicos del complejo de MTB que estimulan Linfocitos T cooperadores CD4+

TB2: tubo contiene antígenos peptídicos del complejo de MTB que estimulan Linfocitos T citotóxicos CD8+

Mit.: el tubo contiene un mitógeno

NOTA: El diagnóstico o la exclusión de la tuberculosis, así como la valoración de las probabilidades de Tuberculosis Latente, requiere una combinación de pruebas epidemiológicas, anamnésticas, médicas y diagnósticas que deben tenerse en cuenta al interpretar los resultados de QuantiFERON-TB Gold Plus



Méd. Cesar Sánchez Neira
CMP 42465

Anexo 4. Autorización remitida por el Hospital San Juan de Lurigancho al investigador principal del proyecto “Evaluación del perfil inmunológico y transcriptómico en pacientes con diferentes estadios clínicos de tuberculosis latente”

CARTA N° 101- 2023-UADI-HSJL

LUIS FERNANDO DONAIRE TOSCANO
DIRECTOR GENERAL CNSP- RESPONSABLE CENTRO NACIONAL DE SALUD PÚBLICA-INSTITUTO NACIONAL DE SALUD.

Presente. –

ASUNTO : Autorización para la aplicar de Instrumento en el Hospital San Juan de Lurigancho.



REFERENCIA : OFICIO CIRCULAR N° 011-2023-D-CNSP/INS

Es grato dirigirme a Usted, para saludarlo cordialmente y según documento de la referencia, hacer de conocimiento que la Unidad de Apoyo a la Docencia e Investigación y la Coordinación de Investigación **AUTORIZA**, al Investigador Principal: **Blgo. MARCO ANTONIO GALARZA PÉREZ**, del Área de Innovación y Desarrollo Unidad de Innovación y Soporte Diagnostico Centro Nacional de Salud Pública- del Instituto Nacional d Salud, en relación a la Investigación titulada: **“EVALUACIÓN DEL PERFIL INMUNOLÓGICO Y TRANSCRIPTOMICO EN PACIENTES CON DIFERENTES ESTADIOS CLÍNICOS DE TUBERCULOSIS LATENTE.”**

Asimismo, desearle éxitos en la mencionada investigación, la misma que deberá servir de aporte a la sociedad con miras a dar soluciones; por ello, se solicita que se nos remita el informe final a fin de implementar mejoras con los resultados y conclusiones que se obtengan.

Sin otro particular me suscribo de Ud.,

Atentamente,

 **MINISTERIO DE SALUD**
DIRECCIÓN DE REDES INTEGRADAS DE SALUD LIMA CENTRO
HOSPITAL SAN JUAN DE LURIGANCHO


MC. CARLOS ALBERTO HURTADO RUBIO
CMP. N° 031644 / - RNE. N° 017232
Jefe de la Unidad de Apoyo a la Docencia e Investigación

Anexo 5. Evidencias fotográficas del desarrollo de la investigación en el Instituto Nacional de Salud



Figura 11. Toma de muestra a los pacientes



Figura 12. Agitado e incubado de las muestras 37° C por 24 horas



Figura 13. Centrifugado de los tubos a 3500 rpm durante 10 minutos.



Figura 14. Separación del plasma en viales para el procesamiento.

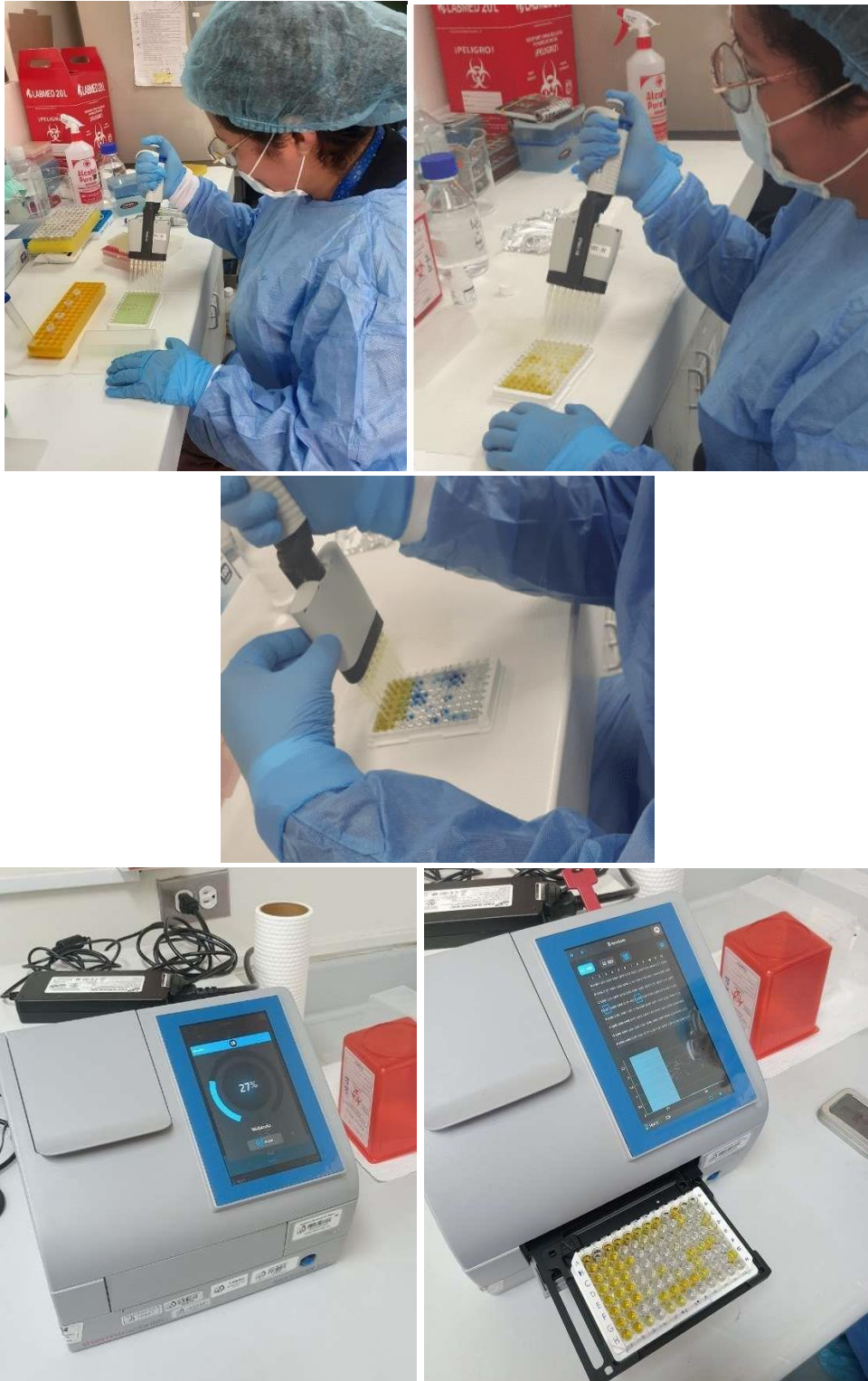


Figura 15. Procedimiento del ensayo de Quantiferon.

Anexo 6. Evidencias fotográficas del desarrollo de la investigación en la Universidad Peruana Cayetano Heredia.



Figura 16. Procedimiento Ensayo Luminex en los Laboratorios de Investigación y Desarrollo Abraham Vaisberg Wolach de la Universidad Peruana Cayetano Heredia

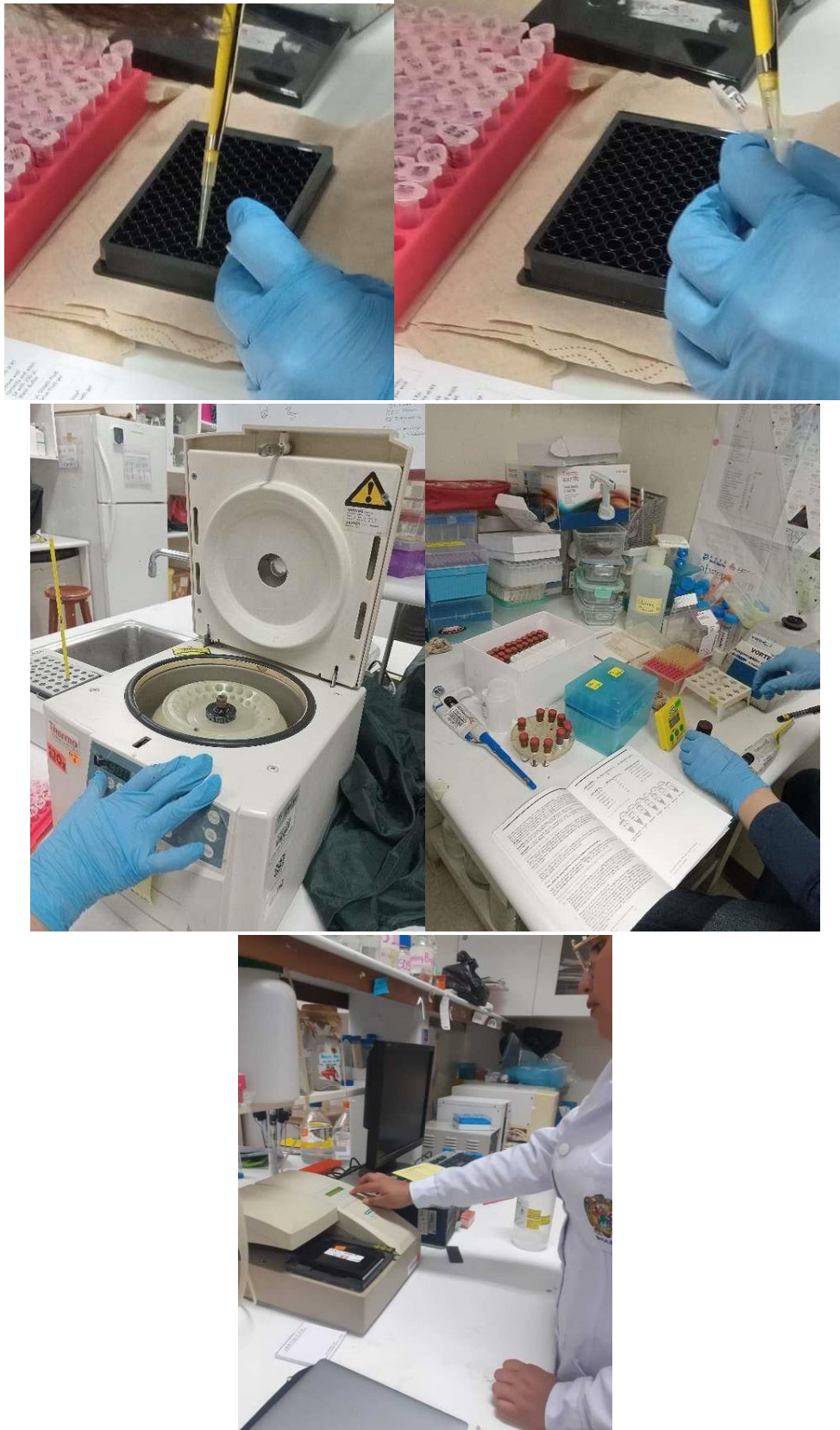


Figura 17. Procedimiento Ensayo Luminex en los Laboratorios de Investigación y Desarrollo Abraham Vaisberg Wolach de la Universidad Peruana Cayetano Heredia



Figura 18. Fotografía junto a los asesores que guiaron el desarrollo del presente estudio.

Anexo 7. Operacionalización de variables

Variable principal	Definición conceptual	Definición operacional	Dimensión	Indicadores	Escala de medición	Unidad de medida
Niveles de citoquinas y quimioquinas	Las citoquinas y quimioquinas son proteínas secretadas por diversas células que afectan la comunicación y regulación del sistema inmune	Medición cuantitativa de las concentraciones de 38 citoquinas y quimioquinas en suero utilizando el ensayo Bio-Plex Luminex	Interleucinas	IL-1 α , IL-1 β , IL-1RA, IL-2, IL-3, IL-4, IL5, IL-6, IL-7, IL-8 , IL-9, IL-10, IL-12p40, IL-12p70, IL-13, IL-15, IL-17 α	Intervalo	pg/ml
			Quimioquinas	EOTAXIN (CCL11), Fractalkine (CX3CL1), GRO (CXCL1/2/3), IP-10 (CXCL10), MCP1 (CCL2), MCP-3 (CCL7), MDC (CCL22), MIP1- α (CCL3), MIP1- β (CCL4)	Intervalo	pg/ml
			Factores de crecimiento	EGF, FGF-2, FLT-3L, GCS-F, GMC-SF, TGF- α , VEGF- α	Intervalo	pg/ml
			Interferones	INF- α 2, INF- γ	Intervalo	pg/ml
			Factores de Necrosis Tumoral	TNF- α , TNF- β	Intervalo	pg/ml

Anexo 8. Matriz de consistencia

Título: Análisis inmunológico de citoquinas y quimioquinas en pacientes con tuberculosis activa y latente. Hospital de San Juan de Lurigancho-Lima. 2024

Autor: De la Peña Galindo, Nawal Nuha

Asesor: Dr. Cárdenas López, Víctor Luis

PROBLEMA	OBJETIVO	MARCO TEÓRICO	HIPÓTESIS	VARIABLES E INDICADORES	METODOLOGÍA
<p>Problema general ¿Cuál es el nivel de citoquinas y quimioquinas en pacientes con tuberculosis activa y latente en el Hospital San Juan de Lurigancho-Lima, 2024?</p> <p>Problemas específicos - ¿Existen diferencias en los niveles de expresión de citocinas y quimioquinas entre controles sanos, pacientes con tuberculosis latente y pacientes con tuberculosis activa? - ¿Cuáles son los posibles biomarcadores inmunológicos que permitan diferenciar entre tuberculosis latente, tuberculosis activa y controles sanos?</p>	<p>Objetivo general Analizar el nivel de citoquinas y quimioquinas en pacientes con tuberculosis activa y latente en el Hospital San Juan de Lurigancho-Lima, 2024.</p> <p>Objetivos específicos - Determinar los niveles de expresión de citoquinas y quimioquinas en controles sanos, en pacientes con tuberculosis latente y en pacientes con tuberculosis activa. -Identificar posibles biomarcadores inmunológicos que permitan diferenciar entre tuberculosis latente, tuberculosis activa y controles sanos.</p>	<p>Antecedentes - Antecedentes internacionales - Antecedente nacional</p> <p>Marco conceptual - Tuberculosis - Tuberculosis latente - Tuberculosis activa - Citoquinas - Quimioquinas - M. tuberculosis complex - Epidemiología - Inmunología - Diagnóstico - Tratamiento</p>	<p>Existen diferencias estadísticamente significativas en los niveles de citocinas entre individuos con tuberculosis activa, infección latente y controles sanos</p>	<p>Variable principal Niveles de citoquinas y quimioquinas</p> <p>Indicadores - Citoquinas CD40L, EGF, FGF-2, FLT-3L, GCSF, GMCSF, INF-α2, INF-γ, IL-1α, IL-1β, IL-1RA, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-9, IL-10, IL-12-p40, IL-12p70, IL-13, IL-15, IL-17A, TGF-α, TNF-α, TNF-β, VEGF-α - Quimioquinas EOTAXIN, Fractalkine GRO, IL8, IP10, MCP1 MCP-3, MDC, MIP-1α, MIP-1β</p>	<p>Diseño de la investigación No experimental</p> <p>Tipo de investigación Observacional</p> <p>Población Conformada por pacientes que acuden al Programa de TBC del Hospital San Juan de Lurigancho y cumplan con los criterios de inclusión del estudio.</p> <p>Muestra Conformada por 56 participantes: 28 controles sanos, 17 pacientes con diagnóstico de tuberculosis latente y 11 pacientes con diagnóstico de tuberculosis activa.</p> <p>Metodología Ficha de recolección de datos Toma de muestra Análisis de Quantiferon Análisis de 38 citoquinas por el método Luminex</p> <p>Análisis de datos Prueba de Kruskal-Wallis. Se empleó el programa de Minitab, Microsoft Excel y GraphPad Prism.</p>

Anexo 9. LISTA DE ABREVIACIONES

OMS: Organización Mundial de la Salud
TB: Tuberculosis
TBA: Tuberculosis activa
TBL: Tuberculosis latente
MTB: *Mycobacterium tuberculosis*
QFT: Quantiferon
DO: Densidad óptica
CS: Control sano
BCG: Bacilo de Calmette-Guérin
TLR: Receptores de tipo Toll
MA: Macrófagos
BAAR: Bacilos ácido alcohol resistentes
PPD: Prueba de la tuberculina
IGRA: Prueba de Interferón-Gamma
CD40L: Ligando de CD40
EGF: Factor de crecimiento epidérmico
EOTAXIN: Eotaxina
FGF2: Factor de crecimiento fibroblástico 2
FLT-3L: Ligando del receptor FLT-3
GCSF: Factor estimulante de colonias de granulocitos
GMCSF: Factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos
GRO: Oncogene relacionado con la quimiocina
INF- α 2: Interferón alfa-2
INF- γ : Inteferón gamma
IL-1 α : Interleucina 1 alfa
IL-1 β : Interleucina 1 beta
IL-1RA: Antagonista de la interleucina 1
IL-2: Interleucina 2
IL-3: Interleucina 3
IL-4: Interleucina 4
IL-5: Interleucina 5
IL-6: Interleucina 6
IL-7: Interleucina 7
IL-8: Interleucina 8
IL-9: Interleucina 9
IL-10: Interleucina 10
IL-12p40: Subunidad de la interleucina 12
IL-12p70: Interleucina-12 p70
IL-13: Interleucina 13
IL-15: Interleucina 15
IL-17 α : Interleucina 17 alfa
IP-10: Proteína 10 inducida por interferón gamma
MCP-1: Proteína de quimioquina 1 de las monocitoquimioquinas
MCP-3: Proteína de quimioquina 3 de las monocitoquimioquinas

MDC: Citoquina de diferenciación de monocitos
MIP-1 α : Proteína de quimioquina 1 inducible por macrófagos alfa
MIP-1 β : Proteína de quimioquina 1 inducible por macrófagos beta
TGF- α : Factor de crecimiento transformante alfa
TNF- α : Factor de necrosis tumoral alfa
TNF- β : Factor de necrosis tumoral beta
VEGF- α : Factor de crecimiento endotelial vascular alfa




ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TESIS
Bach. Nawal Nuha DE LA PEÑA GALINDO
RESOLUCIÓN DECANAL N° 307- 2025-UNSCH-FCB-D

En la ciudad de Ayacucho, siendo las cuatro de la tarde del día viernes cinco de setiembre del año dos mil veinticinco; se reunieron los miembros del Jurado Evaluador en el Auditorio del Centro Cultural de la Facultad de Ciencias Biológicas de la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga, participando como presidente el Dr. Saturnino Martín Tenorio Bautista, el Dr. Homero Ango Aguilar (miembro – jurado), el Blgo. Tomás Yuret Miranda Tomasevich (miembro – jurado) la Dra. Nilda Aurea Apayco Espinoza (miembro – jurado) y el Dr. Víctor Luis Cárdenas López (miembro – asesor), actuando como secretario docente encargado el Dr. José Alarcón Guerrero, para presenciar la sustentación de tesis titulada: Análisis inmunológico de citoquinas y quimioquinas en pacientes con tuberculosis activa y latente. Hospital de San Juan de Lurigancho-Lima. 2024, presentado por la Bach. Nawal Nuha DE LA PEÑA GALINDO; el presidente luego de verificar la documentación presentada, indicó al secretario docente dar lectura a la documentación generada que refrenda el presente acto académico, luego de ello dispuso el inicio del acto de sustentación, indicando a la sustentante que dispone de cuarenta y cinco minutos para exponer su trabajo de investigación tal como establece en el Reglamento de Grados y Títulos de la Escuela Profesional de Biología de la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga. Culminada la exposición, el presidente invitó a cada uno de los Miembros del Jurado a participar con sus observaciones, sugerencias y preguntas al sustentante. Culminada esta etapa, el presidente invitó a la sustentante y al público asistente a abandonar momentáneamente el Auditorio del Centro Cultural de la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga para que los miembros del jurado evaluador puedan realizar las deliberaciones y calificaciones correspondientes; cuyos resultados son los que se consignan a continuación:


Miembros del Jurado Evaluador	Exposición	Respuesta/preguntas	Promedio
Dr. Homero Ango Aguilar	18	18	18
Blgo. Tomás Yuret Miranda Tomasevich	18	18	18
Dra. Nilda Aurea Apayco Espinoza	18	18	18
PROMEDIO			18

La sustentante alcanzó el promedio de 18 aprobatorio. Acto seguido, el presidente autorizó el ingreso de la sustentante y el público asistente al Auditorio del Centro Cultural de la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga dando a conocer los resultados e indicando que de este modo se da por finalizado el presente acto académico, siendo las seis con treinta minutos; firmando al pie del presente en señal de conformidad.


Dr. Saturnino Martín Tenorio Bautista
Presidente


Dr. Homero Ango Aguilar
Miembro - jurado


Blgo. Tomás Yuret Miranda Tomasevich
Miembro – jurado


Dra. Nilda Aurea Apayco Espinoza
Miembro – jurado


Dr. Víctor Luis Cárdenas López
Miembro – asesor


Dr. José Alarcón Guerrero
Secretario docente (e)



FACULTAD DE CIENCIAS BIOLÓGICAS
ESCUELA PROFESIONAL DE BIOLOGÍA

DECANATURA - ESCUELA PROFESIONAL DE BIOLOGÍA

CONSTANCIA DE ORIGINALIDAD DE TRABAJO DE TESIS

Nº 053-2025-FCB-D

Yo, FIDEL RODOLFO MUJICA LENGUA, Director de la Escuela Profesional de Biología de la Facultad de Ciencias Biológicas de la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga; autoridad encargada de verificar la tesis titulada: **Análisis inmunológico de citoquinas y quimioquinas en pacientes con tuberculosis activa y latente. Hospital de San Juan de Lurigancho- Lima. 2024**, por NAWAL NUHA DE LA PEÑA GALINDO; he constatado por medio del uso de la herramienta TURNITIN, procesado CON DEPÓSITO, una similitud de 19%, grado de coincidencia, menor a lo que determina la ausencia de plagio definido por el Reglamento de Originalidad de Trabajos de Investigación de la UNSCH, aprobado con Resolución del Consejo Universitario Nº 039-2021-UNSCH-CU.

En consecuencia, la tesis cumple con las normas para el uso de citas y referencias establecidas por la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga. Se acompaña el INFORME FINAL DE TURNITIN correspondiente.

Ayacucho, 13 de octubre del 2025.


UNIVERSIDAD NACIONAL DE SAN CRISTÓBAL DE HUAMANGA
FACULTAD DE CIENCIAS BIOLÓGICAS
Escuela Profesional de Biología
Dr. Fidel R. Mujica Lengua
DIRECTOR

Análisis inmunológico de citoquinas y quimioquinas en pacientes con tuberculosis activa y latente. Hospital de San Juan de Lurigancho-Lima. 2024

por NAWAL NUHA DE LA PEÑA GALINDO

Fecha de entrega: 07-oct-2025 06:59p. m. (UTC-0500)

Identificador de la entrega: 2774351810

Nombre del archivo: LA_PE_A_GALINDO-_Nawal_Nuha-_pregrado-2025_TURNITIN_word_1.docx (3.12M)

Total de palabras: 13934

Total de caracteres: 71987

Análisis inmunológico de citoquinas y quimioquinas en pacientes con tuberculosis activa y latente. Hospital de San Juan de Lurigancho-Lima. 2024

INFORME DE ORIGINALIDAD

19%

INDICE DE SIMILITUD

19%

FUENTES DE INTERNET

4%

PUBLICACIONES

8%

TRABAJOS DEL ESTUDIANTE

FUENTES PRIMARIAS

1

cdn.www.gob.pe

Fuente de Internet

3%

2

doczz.es

Fuente de Internet

2%

3

repositorio.unsa.edu.pe

Fuente de Internet

2%

4

docplayer.es

Fuente de Internet

1%

5

idoc.pub

Fuente de Internet

1%

6

www.scielo.org.ve

Fuente de Internet

1%

7

hdl.handle.net

Fuente de Internet

1%

8

repositorio.unp.edu.pe

Fuente de Internet

1%

9

tbtuberculosis.blogspot.com

Fuente de Internet

1%

10

www.paho.org

Fuente de Internet

1%

11

www.rsvm.gob.pe

Fuente de Internet

1%

12

www.hindawi.com

Fuente de Internet

<1%

13

repositorio.unphu.edu.do

Fuente de Internet

<1%

14

bdigital.unal.edu.co

Fuente de Internet

<1%

15	repositorio.udea.edu.co Fuente de Internet	<1 %
16	www.fcq.uach.mx Fuente de Internet	<1 %
17	Submitted to Universidad Anahuac México Sur Trabajo del estudiante	<1 %
18	repositorio.unfv.edu.pe Fuente de Internet	<1 %
19	Submitted to UNILIBRE Trabajo del estudiante	<1 %
20	eprints.uanl.mx Fuente de Internet	<1 %
21	www.estudiosnupi.org Fuente de Internet	<1 %
22	www.studocu.com Fuente de Internet	<1 %
23	www.gob.pe Fuente de Internet	<1 %
24	Submitted to Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga Trabajo del estudiante	<1 %
25	Submitted to Universidad de San Martín de Porres Trabajo del estudiante	<1 %
26	qdoc.tips Fuente de Internet	<1 %
27	dokumen.pub Fuente de Internet	<1 %
28	www.hospitalsjl.gob.pe Fuente de Internet	<1 %

Excluir citas

Activo

Excluir coincidencias < 30 words

Excluir bibliografía

Activo