



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E
INVESTIGACIÓN**

**THE AMERICAN BRITISH COWDRAY MEDICAL
CENTER I.A.P.**

“Estimación de infección de tuberculosis latente en
pacientes infectados con SARS-CoV-2”

TESIS DE POSGRADO

Que para obtener el título de

ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

PRESENTA

Santiago Montiel Romero

DIRECTOR DE TESIS

Dr. Benjamín Valente Acosta



Ciudad de México, Octubre 2021



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Índice

Resumen.....	2
1. Introducción.....	3
2. Justificación.....	6
3. Pregunta de investigación.....	7
4. Objetivo.....	8
5. Métodos.....	9
5.1 Diseño del estudio.....	9
5.2 Población.....	9
5.3 Criterios de inclusión.....	9
5.4 Criterios de exclusión.....	9
5.5 Materiales y métodos.....	9
5.6 Aspectos éticos.....	11
6. Resultados.....	12
7. Discusión.....	16
8. Limitaciones.....	18
9. Conclusión.....	19
10. Anexos.....	20
10.1 Abreviaciones.....	20
10.2 Palabras clave.....	20
11. Bibliografía.....	21

RESUMEN

INTRODUCCIÓN Y/O ANTECEDENTES

La tuberculosis (TB) es la principal causa de muerte por un solo agente infeccioso. La infección latente por tuberculosis (ILT) se define como la infección por TB sin síntomas clínicos ni evidencia microbiológica. La pandemia por la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) representa una entidad infecciosa emergente causada por el virus denominado síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Los inmunosupresores como corticoides y Tocilizumab son el estándar del cuidado de los pacientes con la COVID-19 severa y crítica.

OBJETIVO

Estimar la prevalencia de ILT diagnosticada por QuantiFERON-TB Gold (QFT) en pacientes con la COVID-19 severa o crítica internados en un hospital de tercer nivel en la Ciudad de México-México, en el periodo comprendido de marzo 2020 a marzo 2021.

MATERIAL Y MÉTODOS

Realizamos un estudio transversal para determinar la prevalencia de la ILT, a través de QFT, en pacientes que fueron hospitalizados con la COVID-19 severa o crítica, en el Centro Médico ABC en la Ciudad de México, México, desde marzo de 2020 hasta marzo de 2021.

RESULTADOS

De un total de 1174 expedientes revisados se incluyeron un total de 503 pacientes con por lo menos una determinación de QFT. La prevalencia de ILT en pacientes hospitalizados con la COVID-19 severa o crítica en nuestro hospital fue del 10,1% ($n = 51$). Del total de pacientes con un diagnóstico de ILT, el 82,3% ($n = 42$) tuvo enfermedad grave y el 17,6% ($n = 9$) tuvo enfermedad crítica que requirió de ventilación mecánica invasiva (VMI). También se encontró que el 82,3% ($n = 42$) recibió corticosteroides y 56,8% ($n = 29$) recibió Tocilizumab.

CONCLUSIONES

Hasta donde sabemos, este es el primer informe que describe la prevalencia de la ITBL en pacientes con la COVID-19 severa y crítica en un país de ingresos medios-altos. La prevalencia reportada en nuestro estudio es menor a la prevalencia histórica reportada en la población general.

ESTIMACIÓN DE INFECCIÓN DE TUBERCULOSIS LATENTE EN PACIENTES INFECTADOS CON SARS-COV-2

Autor: Santiago Montiel Romero (1)

Asesor: Benjamin Valente-Acosta (2)

(1) Residente de Medicina Interna, The American British Cowdray Medical Center, IAP.

(2) Medicina Interna, The American British Cowdray Medical Center, IAP.

1. INTRODUCCIÓN

La tuberculosis (TB) es una enfermedad infecciosa transmisible ocasionada por la bacteria *Mycobacterium tuberculosis* (MTB), y representa una amenaza global debido al aumento en su incidencia y prevalencia, así como a la emergencia de nuevas cepas resistentes a los distintos antimicrobianos [1]. Es considerada una de las 10 principales causas de muerte a nivel mundial y la principal causa de muerte por un solo agente infeccioso, con 7,1 millones de personas diagnosticadas y 1,2 millones de muertes por TB en personas con infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) negativas en el 2019 [2].

En 2015, la Organización Mundial de la Salud (OMS) lanzó la estrategia “End TB”, cuyo objetivo es reducir en un 90% la incidencia de tuberculosis entre 2015 y 2035 a nivel mundial [3]. México es parte de esta estrategia mundial ya que es uno de los cuatro países en América Latina con más de la mitad de casos de incidencia concentrados en esta región [4]. En América Latina, se han logrado avances en el cumplimiento de las metas fijadas para la incidencia, prevalencia y mortalidad de la TB [5,6]. A pesar de todos los avances en nuestro medio, México exhibe un déficit en el área de la investigación, comparado con los estudios que se han realizado en otros países de América Latina [7,8,9,10,11,12].

En México en el 2016 se documentaron 21,184 nuevos casos de TB a nivel nacional, de los cuales 16,913 fueron por TB pulmonar [13], mientras que en el 2019 se calculó que la incidencia de TB fue de 23 por cada 100,000 habitantes [14].

El virus denominado síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2) representa una enfermedad emergente de interés mundial, declarada como una pandemia por la OMS en marzo de 2020 [15]. Gran parte del tratamiento

de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) severa (disnea, frecuencia respiratoria ≥ 30 /min, saturación de oxígeno en sangre $\leq 93\%$, relación de presión parcial de oxígeno arterial a fracción de oxígeno inspirado < 300 , y/o infiltrados pulmonares $> 50\%$ en 24 a 48 horas) y crítica (insuficiencia respiratoria, choque séptico y/o disfunción o insuficiencia de múltiples órganos) es con inmunosupresores, como corticoides y Tocilizumab, fármacos que han mostrado previamente incrementar el riesgo de desarrollar TB activa, sobre todo en pacientes con infección latente por tuberculosis (ILTB) [16,17,18,19,20].

La ILTB se define como la infección por MTB sin síntomas clínicos ni evidencia microbiológica [23]. Las personas con ILTB representan un tercio de la población mundial y poseen un mayor riesgo de desarrollar TB activa durante su vida debido a la reactivación de la MTB por una supresión inmune. La prevalencia de ILTB está relacionada con la incidencia de TB activa, por lo que el diagnóstico precoz y el tratamiento de la ILTB podrían reducir la carga de la enfermedad activa y prevenir nuevos casos [21,22,23].

Actualmente los estudios diagnósticos para ILTB que se encuentran disponibles son la prueba cutánea de derivado proteico purificado (PPD) o también conocida como prueba de tuberculina de Mantoux y el ensayo de liberación de interferón gamma (IGRA por sus siglas en inglés). El PPD es una prueba en la que se inyecta derivado proteico purificado por vía intradérmica, que ocasiona una respuesta de hipersensibilidad de tipo retardado mediada por linfocitos T, luego se examina la presencia de induración en 48 a 72 horas y se interpreta según el diámetro máximo de la induración. Por otro lado, el IGRA mide la liberación de interferón gamma mediada por los linfocitos T del paciente en respuesta a antígenos altamente específicos de MTB.

El PPD tiene una sensibilidad y especificidad estimada que oscila entre el 71-82% y 60-97% respectivamente. El margen que existe en cuanto a la sensibilidad y especificidad como prueba es debido a los falsos positivos que pueden ocurrir por una lectura incorrecta al ser operador dependiente, reacción cruzada con micobacterias no tuberculosas (MNT), falla como prueba diagnóstica para distinguir entre vacunación previa con el *Bacillus* de Calmette-Guérin (BCG) de ILTB, o los

falsos negativos por una técnica de aplicación incorrecta, anergia, infección aguda por TB o neoplasias malignas [24].

El IGRA tiene una sensibilidad estimada que oscila entre el 90-95% y una especificidad estimada de 95%. Una de las ventajas de esta prueba sobre el PPD es la ausencia de reactividad cruzada con las MNT (excepto *M. kansasii*, *M. szulgai*, *M. marinum* y *M. leprae*). En la actualidad existen distintos tipos de IGRA: QuantiFERON Gold-In-Tube (tercera generación), T-SPOT.TB test (tercera generación) y QuantiFERON TB GOLD plus (cuarta generación) [25], pruebas que han ido modificando la sensibilidad y especificidad de las mismas.

El valor predictivo de progresión de ILTB a TB activa por PPD e IGRA es baja. Sin embargo, en un meta-análisis se encontró que los individuos con IGRA positivo no tratados tienen una tasa de progresión mayor de estado latente a enfermedad por TB que el de los individuos con PPD positivo no tratados. Por lo que se concluye y se sugiere que los individuos diagnosticados por IGRA deberían beneficiarse más del tratamiento de ILTB, por el mayor riesgo de progresión a TB activa, comparado con la prueba de PPD positiva [26].

Está bien descrito que tras la exposición a MTB, se puede eliminar a la bacteria con o sin desarrollo de inmunidad de memoria. Por otro lado, se puede desarrollar ILTB por distintos mecanismos inmunes, ya sea por inmunidad innata y/o adquirida [23]. La infección por TB sin tratamiento puede permanecer en estado latente a lo largo de la vida con un riesgo de desarrollo de enfermedad estimado de 10% [28]. La respuesta inmune a la infección por SARS-CoV-2 es un área de investigación actualmente en curso, sin embargo en los estudios hasta el momento se ha descrito una respuesta inmune tanto humoral como celular [29,30].

La relación entre la ILTB y la COVID-19 es actualmente un área en estudio, donde se ha demostrado que los pacientes con ILTB o TB activa, tienen una capacidad baja para desarrollar una respuesta inmune al SARS-CoV-2 tras la infección [31]. Se han reportado casos de coinfección por enfermedad por TB y SARS-CoV-2 con un peor desenlace, por lo que se ha propuesto que la infección por MTB probablemente aumenta la susceptibilidad y gravedad de la COVID-19 [32,33].

2. JUSTIFICACIÓN

México es un país con una alta carga de TB, con una incidencia anual estimada de 28,000 casos nuevos [27]. A marzo de 2021, en nuestro país se han documentado 2,361,874 casos en total por SARS-CoV-2 [15]. Actualmente no tenemos conocimientos de estudios de prevalencia de ILTB en la población con la COVID-19 que recibe tratamiento inmunosupresor. Existe una preocupación por el impacto que tendrá la pandemia de la COVID-19 con la TB. Se prevé que el impacto económico de la pandemia empeorará en los determinantes de la incidencia de la TB, por un lado al tener una repercusión en la población (Pej. aumento del desempleo, peores condiciones de vida, etc) y por el otro en el sistema de salud (Pej. disminución de la tasa de diagnóstico anual, uso de recursos y hospitales para la pandemia, etc). Se estima que el número de personas que desarrollen TB podría aumentar en más de 1 millón por año en el período comprendido del 2020-2025 [2].

Con esto proponemos realizar un estudio transversal en los pacientes que han sido internados con la COVID-19 severa o crítica y se les haya solicitado prueba para diagnosticar ILTB por QuantiFERON-TB Gold (QFT) en el Centro Médico ABC, con el fin de hacer un estimado de la prevalencia de ILTB en pacientes con la COVID-19 en nuestro centro médico.

3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la prevalencia de ILTB en pacientes con la COVID-19 severa o crítica del Centro Médico ABC?

4. OBJETIVO

Estimar la prevalencia de ILTB diagnosticada por QFT en pacientes con la COVID-19 severa o crítica en la Ciudad de México-México, en el periodo comprendido de marzo 2020 a marzo 2021.

5. MÉTODOS

5.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio transversal.

5.2 POBLACIÓN

Se hizo una búsqueda de las pruebas realizadas con QFT en pacientes mayores de 18 años que se encuentran registrados como hospitalizados en área COVID-19 de las instalaciones del Centro Médico ABC en la Ciudad de México-México.

5.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

1. Adultos ingresados como pacientes con diagnóstico de la COVID-19 basado en los criterios actuales de la Organización Mundial de la Salud [15].
2. Los pacientes hospitalizados por la COVID-19 que cumplan con los criterios de enfermedad severa o crítica [16].

5.4 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

1. TB activa diagnosticada mediante microscopía de frotis de esputo y/o radiografía de tórax.
2. Antecedentes de TB reportados por el paciente o en los registros médicos.
3. TB activa sospechada por el médico en función a la presencia de signos o síntomas.
4. Pacientes con un resultado de prueba de QTF reportada como indeterminado.

5.5 MATERIALES Y MÉTODOS

Se revisó el expediente electrónico de un total de 1,174 pacientes en la plataforma TIMSA del Centro Médico ABC y la información contenida en el expediente médico digitalizado OnBase de pacientes que cumplieran los criterios de inclusión del proyecto para tomar las variables pertinentes al estudio y analizarlas como previamente se estableció.

Se tomaron todos los pacientes a los que se les realizaron pruebas de QFT por haber recibido tratamiento inmunosupresor (Pej. inhibidores de IL-6) por la infección por SARS-CoV-2 con la COVID-19 severa o crítica, desde marzo 2020 a marzo 2021.

Los pacientes fueron divididos en distintos grupos según el sexo, edad y comorbilidades con el fin de comparar y agrupar a los pacientes con prueba de QFT positiva, en búsqueda de factores de riesgo en común y posibles predictores de progresión de ILTB a enfermedad por TB. Finalmente se calculó la prevalencia a partir de los pacientes con prueba positiva para ILTB.

Para el análisis estadístico descriptivo se utilizó una media y desviación estándar o mediana con rango intercuartílico de acuerdo con la distribución de las variables continuas. Se probó la distribución normal de las variables cuantitativas mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Para manejar los datos faltantes se utilizó la imputación múltiple con el enfoque de ecuaciones encadenadas con 10 conjuntos de datos imputados y la prueba *t* de Student para comparar las diferencias entre las variables continuas.

Para las variables categóricas se utilizó la frecuencia y el porcentaje. El índice de confianza (IC) del 95% para las tasas de prevalencia se calculó con prueba binomial exacta y se evaluó mediante una prueba de *chi*-cuadrada.

Los factores asociados con la prevalencia de ILTB se evaluaron mediante regresión de Poisson con varianza robusta para las razones de prevalencia bruta y ajustada con IC del 95% y se incluyeron en el modelo multivariado todos los factores del análisis univariante que fueron estadísticamente significativos $p < 0,05$.

Para estimar el coeficiente de correlación entre infección por la COVID-19 y el nivel de interferón gamma inducido por antígenos de TB se utilizó regresión lineal, ajustada por sexo y edad.

Todos los datos fueron capturados electrónicamente en una base de datos central en línea con un programa de control de calidad que se revisó regularmente para verificar datos faltantes e inconsistentes.

Los análisis estadísticos se realizaron utilizando software estadístico (IBM SPSS, versión 21.0; SPSS). Las variables categóricas se expresan como porcentaje. El nivel de significancia se fijó en $p < 0,05$.

5.6 ASPECTOS ÉTICOS

A través de la aprobación de los Comités de Ética y de Investigación (número de aprobación de protocolo: ABC-21-20) se obtuvo la información solicitada, de acuerdo con los estándares éticos del comité de investigación institucional. La información obtenida se utilizó para fines del protocolo. La privacidad y anonimato de los pacientes siempre se mantuvo en resguardo.

6. RESULTADOS

De un total de 1,174 expedientes revisados desde marzo de 2020 a marzo de 2021, se incluyeron un total de 565 pacientes que cumplían con los criterios de inclusión con por lo menos una determinación de QFT.

No se incluyeron a 671 pacientes de los cuales, 609 no contaban con prueba realizada (51,9%) y 62 contaban con un resultado de prueba indeterminado (5,2%).

Dentro del estudio se incluyeron 503 pacientes de los cuales, 452 contaban con resultado negativo (38,5%) y 51 contaban con resultado positivo (4,3%) (Figura 1 y Tabla 1).

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
No realizado	609	51,9	0
Indeterminado	62	5,3	11
Negativo	452	38,5	80
Positivo	51	4,3	9
Total	1,174	100	100

Tabla 1. Estatus prueba QuantiFERON-TB Gold

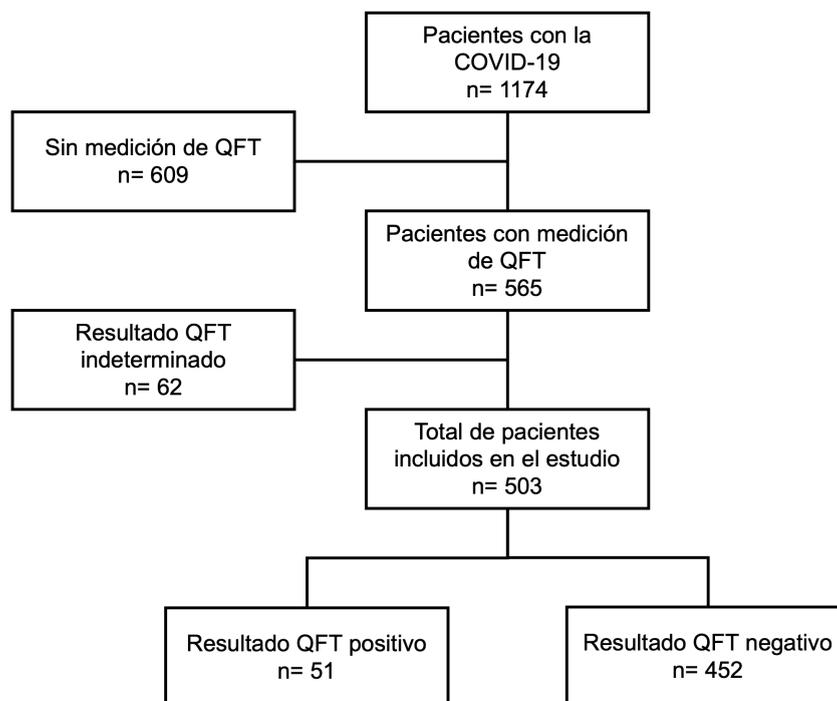


Figura 1. Diagrama de flujo de inclusión de pacientes con la COVID-19 y medición de QFT

QFT= QuantiFERON-TB Gold

Del total de 51 pacientes con prueba positiva, 72% eran del sexo masculino y la edad media fue de 51 años (rango intercuantil de 20 a 83 años) (Figura 2). Al momento del diagnóstico un número importante de los pacientes presentaban sobrepeso (IMC promedio de 29.4), 23,5% tenían diagnóstico de hipertensión arterial sistémica ($n = 12$) y 19,6% tenían diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 2 ($n = 10$) (Tabla 2).

Tabla 2. Características clínicas y comorbilidades

	Resultado Quantiferon*				<i>p</i>
	Negativo (n=452)		Positivo (n=51)		
Masculino	313	69.2	37	72.5	0.803
Edad, media (DE)	54.7	16.1	51.2	15.5	0.57
IMC, media (DE)	28.96	5.387	29.4	5.30	0.13
Hipertensión	128	30.3	12	23.5	0.315
Diabetes	75	17.8	10	19.6	0.747
Toma previa de medicamentos	210	49.8	22	43.1	0.371
Inmunosupresores	10	4.8	0	0.0	0.295
Hipotiroidismo	29	6.9	4	7.8	0.797
Cáncer	3	0.7	0	0.0	0.545
Defunción	28	6.7	2	3.9	0.448

*Variable expresada como n (%) a menos que se especifique lo contrario

Del total de pacientes con diagnóstico de ILTB, el 82,3% tuvieron enfermedad severa ($n = 42$) y el 17,6% enfermedad crítica que requirió VMI ($n = 9$), 82,3% recibieron corticoides ($n = 42$) y 56,8% recibieron Tocilizumab ($n = 29$) (Tabla 3). La mortalidad en pacientes incluidos dentro del estudio con prueba de QFT positiva fue del 3.9% ($n = 2$), ambos pacientes con la COVID-19 crítica. La mortalidad observada en pacientes con prueba de QFT negativa fue del 7.1% ($n = 32$) (Tabla 4). Es

importante mencionar que del total de los pacientes con diagnóstico de ILTB, ninguno contaba con inmunosupresión por consumo de medicación previa.

Tabla 3. Severidad de la COVID-19 y QuantiFERON-TB Gold positivo

	COVID-19 SEVERA <i>n</i> = 42	COVID-19 CRÍTICA <i>n</i> = 9
QFT POSITIVO	82.3%	17.6%

QFT = QuantiFERON-TB Gold

Se determinó que la prevalencia de ILTB en pacientes hospitalizados con infección por SARS-CoV-2 fue del 10.1%.

En el sub-análisis se encontró que del total de pacientes incluidos en los que se realizaron una prueba de QFT (*n* = 565), 10.9% tuvieron un resultado indeterminado (*n* = 62). Del total de pacientes con resultado indeterminado, 45.2% tuvieron la COVID-19 severa (*n* = 28) y 54.8% tuvieron la COVID-19 crítica (*n* = 34), con una mortalidad del 22.6% (*n* = 14) de los cuales el 100% tuvo enfermedad crítica (Tabla 4).

Tabla 4. Mortalidad de la COVID-19 según el estatus de QuantiFERON-TB Gold

QFT		Defunción		Total
		No	Si	
Positivo	Número	49	2	51
	%	96.1	3.9	100
Negativo	Número	420	32	452
	%	92.9	7.1	100
Indeterminada	Número	48	14	62
	%	77.4	22.6	100

QFT = QuantiFERON-TB Gold

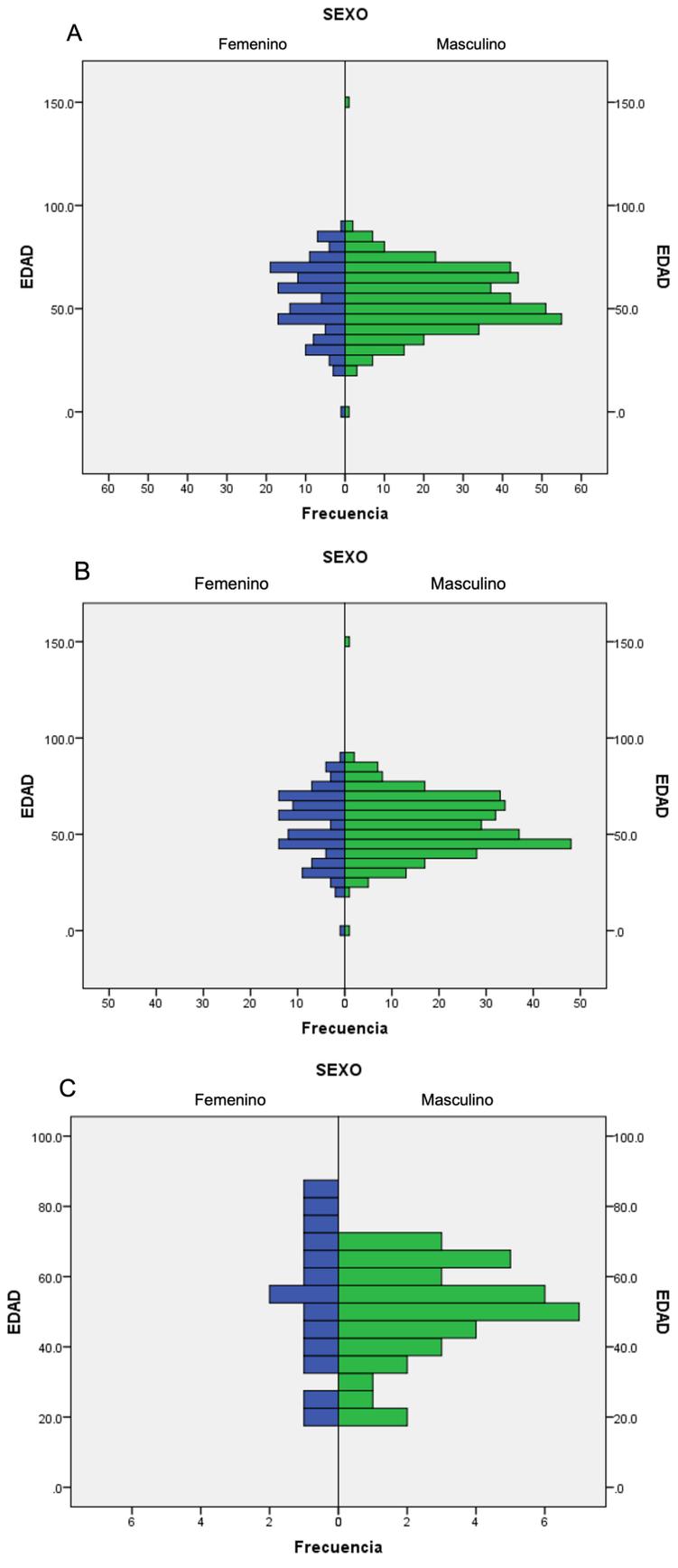


Figura 2. Frecuencia del evento por edad y sexo. **A.** Población total con QFT medido; **B.** Población con QFT Negativo; **C.** Población con QFT positivo.

7. DISCUSIÓN

La prevalencia de ILTB en nuestro estudio (10.1%) es menor comparada con las cifras reportadas previamente en distintas poblaciones en México (18,4 - 38%) [34, 35, 36, 37], así como la reportada a nivel global (24.8%) diagnosticada a partir de IGRA (95% CI: 19.7–30.0%) en pacientes sin la COVID-19 [22].

Después del inicio de la pandemia por SARS-CoV-2, en distintos estudios se ha propuesto que la ILTB puede ser un factor protector de gravedad para la COVID-19 [38]. Esto se debe a que la exposición a la MTB puede generar una respuesta del sistema inmune innato de por vida [23] y por medio de células de memoria podría proporcionar una respuesta inmunológica protectora contra el SARS-COV-2. Es posible que por ello en nuestro estudio encontramos una prevalencia menor, aunque contamos con la limitante de no comparar la prevalencia de ILTB entre población con la COVID-19 severa o crítica y pacientes con la COVID-19 leve o moderada.

Es importante mencionar que en nuestro estudio se excluyeron los pacientes con QFT con un resultado reportado como indeterminado para el cálculo de la prevalencia de ILTB. Un resultado indeterminado se reporta cuando no hay una activación adecuada del sistema inmune en la prueba, respuesta que se ha observado en pacientes con enfermedad crónica o bien en pacientes con una respuesta inmunológica alterada, como se ve en pacientes con la COVID-19 severa o crítica, donde la elevación de interferón se ve afectada [39]. Sin embargo, en nuestro estudio tuvimos un 10.9% de casos indeterminados, cifra muy similar reportada previamente en otros estudios de población sin la COVID-19 [40].

La mortalidad observada en nuestro estudio en pacientes con prueba indeterminada del 22.6% ($n = 14$), fue considerablemente mayor comparada con la mortalidad en pacientes con prueba de QFT positiva del 3.9% ($n = 2$) y QFT negativa del 7.1% ($n = 32$). Esta mortalidad se acerca más a la reportada a nivel mundial del 30.1% al 49% en pacientes críticos [41, 42], por lo cual se abre la posibilidad de considerar el resultado de la prueba de QFT como un factor predictor pronóstico y de desenlace en los pacientes hospitalizados con la COVID-19 severa o crítica, por ser una medida de la respuesta y liberación de interferón y por ende ser un marcador indirecto del funcionamiento del sistema inmunológico [43]. Sin

embargo, para determinar esto es necesario considerar hacer un análisis multivariado que minimice el sesgo de tener otras variables que puedan influir en el pronóstico de los pacientes.

Durante el seguimiento intrahospitalario de los pacientes con ILTB, no se documentó el desarrollo de TB pulmonar a partir de cultivos de expectoración o estudios especiales (Pej. reacción en cadena de la polimerasa en muestras estériles), sin embargo, en este estudio no se dio seguimiento a los pacientes por externo una vez dados de alta para determinar si existió el desarrollo de TB activa.

De los pacientes que fueron diagnosticados con ILTB únicamente un paciente se encontraba en tratamiento con profilaxis para ILTB previo a su ingreso por antecedente de neoplasia hematológica, del resto de los pacientes ninguno recibió profilaxis para ILTB.

Este análisis abre la posibilidad de continuar con estudios en pacientes que cuenten con QFT positivo por externo sin previa infección o enfermedad por la COVID-19 con el fin de confirmar la presencia de ILTB como factor protector de gravedad en la COVID-19.

8. LIMITACIONES

Este es un estudio transversal y por lo tanto observacional. Por la naturaleza de este estudio no se dio seguimiento ambulatorio a los pacientes que se egresaron para detectar el desarrollo de enfermedad por TB, lo cual abre la posibilidad de nuevos estudios para dar seguimiento y definir si el hecho de presentar la COVID-19 severa o crítica es un factor de riesgo para desarrollar TB activa y la importancia de indicar tratamiento para ILTB.

Existe un sesgo de aplicación, ya que las pruebas de QFT fue a discreción del médico tratante, no fue homogénea a toda la población hospitalizada incluida. La decisión de definir el estatus de ILTB fue individual de cada médico tratante, esto probablemente debido a la falta de evidencia respecto al estatus del resultado y del valor pronóstico ya que las pruebas que se analizaron fueron al inicio de la emergencia sanitaria; específicamente durante el primer año de la pandemia.

Existe un sesgo de referencia, este estudio se realizó en un hospital de tercer nivel. El análisis estadístico se hizo en pacientes con enfermedad por SARS-CoV-2 en el primer año desde que inició la pandemia. En nuestro hospital se tuvo acceso al personal y a los insumos necesarios, lo cual más allá de ser una limitante, hace más valioso este estudio ya que la emergencia de salud, hizo que durante el primer año nuestro hospital se volviera un centro especializado COVID-19. Por ende, la población que se ingresaba era económicamente heterogénea (recursos bajos, medios y altos), con el cumplimiento de ser adulto (edad >18 años) y tener la COVID-19 severa o crítica como únicos criterios de inclusión.

Otro posible sesgo en nuestro estudio es el de detección, ya que a pesar de que la prueba de QFT es muy sensible y específica, actualmente no existe un estándar de oro para el diagnóstico de ILTB, sólo acercamientos a través de un diagnóstico inmunológico como son las pruebas de PPD o en este caso la prueba de QFT.

9. CONCLUSIONES

Hasta donde sabemos, este es el primer estudio que describe la prevalencia de la ILTB en pacientes con la COVID-19 severa y crítica en un país de ingresos medios-altos. Este resultado apoya la evidencia de que la respuesta inmunológica desencadenada por la ILTB podría ser un factor protector para enfermedad severa y crítica por SARS-CoV-2. Faltan estudios para corroborar dicha información.

10. ANEXOS

10.1 ABREVIACIONES

TB: Tuberculosis

ILTB: Infección latente por tuberculosis

COVID-19: Enfermedad por coronavirus 2019

SARS-CoV-2: Síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2

VMI: Ventilación mecánica invasiva

MTB: *Mycobacterium tuberculosis*

VIH: Virus de inmunodeficiencia humana

OMS: Organización Mundial de la Salud

PPD: Derivado Proteico Purificado

IGRA (por sus siglas en inglés): Ensayo de liberación de interferón gamma

QFT: QuantiFERON-TB

MNT: Micobacterias no tuberculosas

BCG: *Bacillus* de Calmette-Guérin

IC: Índice de confianza

IMC: Índice de masa corporal

10.2 PALABRAS CLAVE

Tuberculosis; Infección latente por tuberculosis; Enfermedad por coronavirus 2019; Síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2; *Mycobacterium tuberculosis*; QuantiFERON-TB

11. BIBLIOGRAFÍA

- 1) Nahid P, Mase SR, Migliori GB, Sotgiu G, Bothamley GH, Brozek JL, Cattamanchi A, Cegielski JP, Chen L, Daley CL, Dalton TL, Duarte R, Fregonese F, Horsburgh CR Jr, Ahmad Khan F, Kheir F, Lan Z, Lardizabal A, Lauzardo M, Mangan JM, Marks SM, McKenna L, Menzies D, Mitnick CD, Nilsen DM, Parvez F, Peloquin CA, Raftery A, Schaaf HS, Shah NS, Starke JR, Wilson JW, Wortham JM, Chorba T, Seaworth B. Treatment of Drug-Resistant Tuberculosis. An Official ATS/CDC/ERS/IDSA Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019 Nov 15;200(10):e93-e142. doi: 10.1164/rccm.201909-1874ST. Erratum in: *Am J Respir Crit Care Med*. 2020 Feb 15;201(4):500-501. PMID: 31729908; PMCID: PMC6857485.
- 2) Global tuberculosis report 2020. Geneva: World Health Organization; 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
- 3) Lönnroth K, Migliori GB, Abubakar I, D'Ambrosio L, de Vries G, Diel R. Towards tuberculosis elimination an action framework for low-incidence countries. *Eur Respir J*. 2015;45(4):928–952. doi: 10.1183/09031936.00214014.
- 4) Rendon A, Fuentes Z, Torres-Duque CA, Granado MD, Victoria J, Duarte R, Migliori GB. Roadmap for tuberculosis elimination in Latin American and Caribbean countries: a strategic alliance. *Eur Respir J*. 2016 Nov;48(5):1282-1287. doi: 10.1183/13993003.01549-2016. PMID: 27799383
- 5) Torres-Duque CA, Fuentes Alcalá ZM, Rendón A, Migliori GB. Roadmap for Tuberculosis Elimination in Latin America and the Caribbean. *Arch Bronconeumol (Engl Ed)*. 2018 Jan;54(1):7-9. English, Spanish. doi: 10.1016/j.arbres.2017.07.004. Epub 2017 Oct 6. PMID: 28988879.
- 6) Bustamante-Rengifo JA, González-Salazar LÁ, Osorio-Certuche N, Bejarano-Lozano Y, Tovar Cuevas JR, Astudillo-Hernández M, Crespo-Ortiz MdP. 2020. Prevalence of and risk factors associated with latent tuberculosis infection in a Latin American region. *PeerJ* 8:e9429 <https://doi.org/10.7717/peerj.9429>
- 7) Rebeiro, P.F., Cohen, M.J., Ewing, H.M. et al. Knowledge and stigma of latent tuberculosis infection in Brazil: implications for tuberculosis prevention

- strategies. *BMC Public Health* 20, 897 (2020).
<https://doi.org/10.1186/s12889-020-09053-1>
- 8) Guerra, J., Mogollón, D., González, D., Sanchez, R., Rueda, Z. V., Parra-López, C. A., & Murcia, M. I. (2019). Active and latent tuberculosis among inmates in La Esperanza prison in Guaduas, Colombia. *PloS one*, 14(1), e0209895. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0209895>
- 9) Lowther, S. A., Miramontes, R., Navara, B., Sabuwala, N., Brueshaber, M., Solarz, S., Haddad, M. B., Sordt, D., & Lynfield, R. (2011). Outbreak of tuberculosis among Guatemalan immigrants in rural Minnesota, 2008. *Public health reports (Washington, D.C. : 1974)*, 126(5), 726–732. <https://doi.org/10.1177/003335491112600515>
- 10) Medina-Macías O, Stoesslé P, Perales-Rendón LE, Moreno-Cuevas JE, González-Salazar F. Latent tuberculosis in migrants travelling through the northeast regions of Mexico. *J Clin Tuberc Other Mycobact Dis*. 2020 Oct 10;21:100194. doi: 10.1016/j.jctube.2020.100194. PMID: 33195823; PMCID: PMC7644743.
- 11) Wysocki, A. D., Villa, T. C., Arakawa, T., Brunello, M. E., Vendramini, S. H., Monroe, A. A., & Kritski, A. L. (2016). Latent Tuberculosis Infection Diagnostic and Treatment Cascade among Contacts in Primary Health Care in a City of Sao Paulo State, Brazil: Cross-Sectional Study. *PloS one*, 11(6), e0155348. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0155348>
- 12) Carbone, A., Paião, D. S., Sgarbi, R. V., Lemos, E. F., Cazanti, R. F., Ota, M. M., Junior, A. L., Bampi, J. V., Elias, V. P., Simionatto, S., Motta-Castro, A. R., Pompílio, M. A., de Oliveira, S. M., Ko, A. I., Andrews, J. R., & Croda, J. (2015). Active and latent tuberculosis in Brazilian correctional facilities: a cross-sectional study. *BMC infectious diseases*, 15, 24. <https://doi.org/10.1186/s12879-015-0764-8>.
- 13) Centro Nacional de Vigilancia Epidemiológica y Control de Enfermedades. Morbidity due to Pulmonary Tuberculosis, United Mexican States 1990-2016. [Internet]. 2017 [citado 2021 Mayo 31]. Disponible en: http://www.cenaprece.salud.gob.mx/programas/interior/micobacteriosis/tuberculosis/cifras_oficiales.html.

- 14) Organización Mundial de la Salud. Informe mundial sobre la tuberculosis 2019. Ginebra: OMS; 2019. Disponible en: https://www.who.int/tb/publications/global_report/es/.
- 15) WHO COVID-19 Dashboard. Geneva: World Health Organization, 2020. Available online: <https://covid19.who.int/> (last cited: [09/5/21]).
- 16) Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020;323(13):1239–1242. doi:10.1001/jama.2020.2648
- 17) Cline JC, Davis SM. Risks of infection or reactivation of tuberculosis associated with chronic corticosteroid therapy. *Ann Pharmacother*. 1997 Jun;31(6):775-6. PMID: 9184722.
- 18) Pal, D. & Behera, Dushmantkumar & Gupta, Dheeraj & Agarwal, Anant. (2002). Tuberculosis in patients receiving prolonged treatment with oral corticosteroids for respiratory disorders. *Indian J Tuberc*. 49. 83-86.
- 19) Cantini F, Nannini C, Niccoli L, Petrone L, Ippolito G, Goletti D. Risk of Tuberculosis Reactivation in Patients with Rheumatoid Arthritis, Ankylosing Spondylitis, and Psoriatic Arthritis Receiving Non-Anti-TNF-Targeted Biologics. *Mediators Inflamm*. 2017;2017:8909834. doi: 10.1155/2017/8909834. Epub 2017 Jun 1. PMID: 28659665; PMCID: PMC5474286.
- 20) Schiff MH, Kremer JM, Jahreis A, Vernon E, Isaacs JD, van Vollenhoven RF. Integrated safety in tocilizumab clinical trials. *Arthritis Res Ther*. 2011;13(5):R141. doi: 10.1186/ar3455. Epub 2011 Sep 1. PMID: 21884601; PMCID: PMC3308069.
- 21) Liu C, Yu Y, Fleming J, Wang T, Shen S, Wang Y, Fan L, Ma J, Gu Y, Chen Y. Severe COVID-19 cases with a history of active or latent tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2020 Jul 1;24(7):747-749. doi: 10.5588/ijtld.20.0163. PMID: 32718415.
- 22) Cohen A, Mathiasen VD, Schön T, et al. The global prevalence of latent tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2019; 54: 1900655 [<https://doi.org/10.1183/13993003.00655-2019>].

- 23)Pai M, Behr MA, Dowdy D, Dheda K, Divangahi M, Boehme CC, Ginsberg A, Swaminathan S, Spigelman M, Getahun H, Menzies D, Raviglione M. Tuberculosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2016 Oct 27;2:16076. doi: 10.1038/nrdp.2016.76. PMID: 27784885.
- 24)Lewinsohn DM, Leonard MK, LoBue PA, Cohn DL, Daley CL, Desmond E, Keane J, Lewinsohn DA, Loeffler AM, Mazurek GH, O'Brien RJ, Pai M, Richeldi L, Salfinger M, Shinnick TM, Sterling TR, Warshauer DM, Woods GL. Official American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America/Centers for Disease Control and Prevention Clinical Practice Guidelines: Diagnosis of Tuberculosis in Adults and Children. *Clin Infect Dis*. 2017 Jan 15;64(2):111-115. doi: 10.1093/cid/ciw778. PMID: 28052967; PMCID: PMC5504475.
- 25)Sotgiu G, Saderi L, Petruccioli E, Aliberti S, Piana A, Petrone L, Goletti D. QuantiFERON TB Gold Plus for the diagnosis of tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *J Infect*. 2019 Nov;79(5):444-453. doi: 10.1016/j.jinf.2019.08.018. Epub 2019 Aug 29. PMID: 31473271.
- 26)Zhou G, Luo Q, Luo S, Teng Z, Ji Z, Yang J, Wang F, Wen S, Ding Z, Li L, Chen T, Abi ME, Jian M, Luo L, Liu A, Bao F. Interferon- γ release assays or tuberculin skin test for detection and management of latent tuberculosis infection: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2020 Dec;20(12):1457-1469. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30276-0. Epub 2020 Jul 13. PMID: 32673595.
- 27)WHO. Global tuberculosis report 2017. Geneva: World Health Organization; 2017.
- 28)Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2018. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK531235/>
- 29)Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, Seilmaier M, Zange S, Müller MA, Niemeyer D, Jones TC, Vollmar P, Rothe C, Hoelscher M, Bleicker T, Brünink S, Schneider J, Ehmann R, Zwirgmaier K, Drosten C, Wendtner C. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature*. 2020

- May;581(7809):465-469. doi: 10.1038/s41586-020-2196-x. Epub 2020 Apr 1. Erratum in: *Nature*. 2020 Dec;588(7839):E35. PMID: 32235945.
- 30) Dan JM, Mateus J, Kato Y, Hastie KM, Yu ED, Faliti CE, Grifoni A, Ramirez SI, Haupt S, Frazier A, Nakao C, Rayaprolu V, Rawlings SA, Peters B, Krammer F, Simon V, Saphire EO, Smith DM, Weiskopf D, Sette A, Crotty S. Immunological memory to SARS-CoV-2 assessed for up to 8 months after infection. *Science*. 2021 Feb 5;371(6529):eabf4063. doi: 10.1126/science.abf4063. Epub 2021 Jan 6. PMID: 33408181; PMCID: PMC7919858.
- 31) L. Petrone, E. Petruccioli, V. Vanini et al., Coinfection of tuberculosis and COVID-19 limits the ability to in vitro respond to SARS-CoV-2, *Int J Infect Dis*, <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.02.090>
- 32) Yu Chen, Yaguo Wang, Joy Fleming, Yanhong Yu, et al. Active or latent tuberculosis increases susceptibility to COVID-19 and disease severity. *MedrxivmedRxiv preprint*. Mar. 2020. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.10.20033795>. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.10.20033795v1.full.pdf>.
- 33) Khayat M, Fan H, Vali Y. COVID-19 promoting the development of active tuberculosis in a patient with latent tuberculosis infection: A case report. *Respir Med Case Rep*. 2021;32:101344. doi: 10.1016/j.rmcr.2021.101344. Epub 2021 Jan 20. PMID: 33495728; PMCID: PMC7816563.
- 34) Medina-Macías O, Stoesslé P, Perales-Rendón LE, Moreno-Cuevas JE, González-Salazar F. Latent tuberculosis in migrants travelling through the northeast regions of Mexico. *J Clin Tuberc Other Mycobact Dis*. 2020 Oct 10;21:100194. doi: 10.1016/j.jctube.2020.100194. PMID: 33195823; PMCID: PMC7644743.
- 35) Bournon C, Camacho-Hernández R, Fierro-Angulo OM, Acosta-Medina AA, Bournon MT, Niembro-Ortega MD, Gonzalez-Lara MF, Sifuentes-Osornio J, Ponce-de-León A. Latent Tuberculosis in Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Diagnostic and Therapeutic Strategies to Prevent Disease Activation in an Endemic Population. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2020

- Jul;26(7):1350-1354. doi: 10.1016/j.bbmt.2020.03.013. Epub 2020 Mar 19. PMID: 32200119.
- 36) Osorio-López EA, Vilar-Compte D, García-Tirado J, Martín-Onraet A. Prevalence of latent tuberculosis in patients with hematological neoplasms in a cancer referral hospital in Mexico City. *BMC Infect Dis.* 2021 May 31;21(1):510. doi: 10.1186/s12879-021-06236-y. PMID: 34059022; PMCID: PMC8168316.
- 37) Oren E, Alatorre-Izaguirre G, Vargas-Villarreal J, Moreno-Treviño MG, Garcialuna-Martinez J, Gonzalez-Salazar F. Interferon Gamma-Based Detection of Latent Tuberculosis Infection in the Border States of Nuevo Leon and Tamaulipas, Mexico. *Front Public Health.* 2015 Sep 30;3:220. doi: 10.3389/fpubh.2015.00220. PMID: 26484340; PMCID: PMC4588115.
- 38) H. Takahashi, "Role of latent tuberculosis infections in reduced COVID-19 mortality: evidence from an instrumental variable method analysis," *Medical Hypotheses*, vol. 144, Article ID 110214, 2020
- 39) Carvalho, T., Krammer, F. & Iwasaki, A. The first 12 months of COVID-19: a timeline of immunological insights. *Nat Rev Immunol* 21, 245–256 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41577-021-00522-1>
- 40) Kobashi Y, Sugiu T, Mouri K, Obase Y, Miyashita N, Oka M. Indeterminate results of QuantiFERON TB-2G test performed in routine clinical practice. *Eur Respir J.* 2009 Apr;33(4):812-5. doi: 10.1183/09031936.00075008. Epub 2009 Jan 7. PMID: 19129287.
- 41) In-hospital mortality from severe COVID-19 in a tertiary care center in Mexico City; causes of death, risk factors and the impact of hospital saturation. Olivas-Martínez A, Cárdenas-Fragoso JL, Jiménez JV, Lozano-Cruz OA, Ortiz-Brizuela E, et al. (2021) In-hospital mortality from severe COVID-19 in a tertiary care center in Mexico City; causes of death, risk factors and the impact of hospital saturation. *PLOS ONE* 16(2): e0245772. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0245772>
- 42) From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. Wu Z, McGoogan JM. *JAMA.* 2020;323(13):1239.)

43)Sermin Borekci, Fatma Gulsum Karakas, Serhat Sirekbasan, Bahar Kubat, Ridvan Karaali, Gunay Can, Bekir Sami Kocazeybek, Bilun Gemicioglu, "The Relationship between Pre-Pandemic Interferon Gamma Release Assay Test Results and COVID-19 Infection: Potential Prognostic Value of Indeterminate IFN- γ Release Assay Results", Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology, vol. 2021, Article ID 1989277, 9 pages, 2021. <https://doi.org/10.1155/2021/1989277>