



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E
INVESTIGACIÓN

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y
NUTRICIÓN "SALVADOR ZUBIRÁN"

**"Factores asociados a un resultado indeterminado del
ensayo quantiFERON-TB gold"**

TESIS QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:
MÉDICO ESPECIALISTA EN INFECTOLOGÍA

PRESENTA

ALBERTO ORDINOLA NAVARRO

TUTORES

DRA. CARLA MARINA ROMÁN MONTES
DRA. JUDITH MIRIAM BOBADILLA DEL VALLE



CIUDAD DE MÉXICO, AGOSTO 2023



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.

"Factores asociados a un resultado indeterminado del ensayo quantiFERON-TB gold"

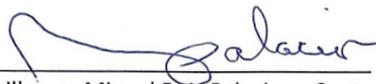


Dr. José Alberto Ávila Funes
Director de Enseñanza

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán



INCMNSZ
INSTITUTO NACIONAL
DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
"DR. SALVADOR ZUBIRÁN"
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA



Dr. Guillermo Miguel Ruiz Palacios y Santos

Profesor Titular del Curso de Especialidad de Infectología

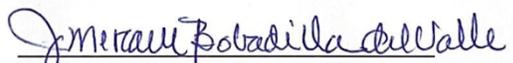
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán



Dra. Carla Marina Román Montes

Tutor Principal

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán



Dra. Judith Miriam Bobadilla del Valle

Asesora de tesis

Investigadora del Departamento de Infectología

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán



Dr. Alberto Ordinola Navarro

Sustentante

Médico Residente de Infectología

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

ÍNDICE GENERAL

1.	Resumen	4
2.	Marco teórico	5
3.	Justificación	10
4.	Hipótesis y pregunta de investigación	11
5.	Objetivo	11
6.	Material y métodos	12
7.	Resultados	16
8.	Discusión	31
9.	Conclusiones	40
10.	Referencias	41

1. RESUMEN

Introducción:

La tuberculosis latente (TBL) afecta a un tercio de la población mundial, de la cual se estima 1/3 progresará a forma activa. Actualmente el quantiFERON tiene un rendimiento superior al PPD y es de gran ayuda para tomar decisiones clínicas de tratamiento en pacientes con riesgo de reactivación de infección o candidatos a recibir fármacos inmunosupresores. Sin embargo, un resultado indeterminado puede ser confuso y requerirá una nueva muestra para tomar decisiones.

Metodología: Estudio descriptivo, retrospectivo y transversal. Se analizaron variables demográficas y clínicas de pacientes entre marzo de 2020 y diciembre 2022 que contaban con un estudio de QFT®-Plus con resultado indeterminado y se comparó con un grupo control de aquellos con resultado determinado (positivo y/o negativo) de pacientes del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ).

Objetivo: Identificar los factores asociados a un resultado indeterminado del QFT®-Plus.

Resultados: Se encontraron 714 pacientes con resultado de QFT®-Plus, de los cuales 353 (49%) pacientes con un resultado indeterminado y 361 determinado. De los pacientes con QFT®-Plus indeterminado, el 48% mujeres con una mediana de edad de 51 años (RIC 36-63). Encontramos que el uso de inmunosupresor actual (OR 2.1 [(1.5- 2.9) $p < 0.001$], el realizar el estudio durante hospitalización (OR 5.2 [3.4-7.87], $p < 0.001$), la linfopenia grave (OR 2.1 (1.3-3.4), $p < 0.001$) y la anemia (OR 3.0 [2.05-4.47], $p < 0.001$) se asociaron a un resultado indeterminado de QFT®-Plus de manera independiente.

Conclusiones: Encontramos una frecuencia de resultado indeterminado de QFT®-Plus de 49%. Es más frecuente este hallazgo en aquellos con inmunosupresión, linfopenia grave, anemia y hospitalización. Consideramos que dicha información es útil para sugerir no realizar dicho estudio en los estados mencionados, para evitar las implicaciones clínicas, económicas que el repetirlo o no poder interpretarlo conlleva.

2. MARCO TEÓRICO

La tuberculosis latente (TBL) es definida como un estado de respuesta inmune persistente a antígenos de *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) adquiridos previamente sin evidencia de tuberculosis activa (1). La TBL afecta a un tercio de la población mundial; de las cuales 10% de las personas con dicho diagnóstico desarrollaran una enfermedad activa durante su vida; la mayoría iniciando en los primeros 5 años después de la infección inicial. Si bien no ha habido estudios regionales centrados en LTBI en México o América Central. Un estudio reciente presentó un modelo matemático que sugería una alta prevalencia de LTBI en México con porcentajes estimados de ITBL del 27% en México lo cual hace que el tamizar a los paciente para documentar enfermedad latente sea de suma importancia (2).

La forma más frecuente de tuberculosis activa es la pulmonar, con una mortalidad alrededor de 30-50% en caso de no recibir tratamiento. En 2021, el 82% de las muertes por TB en el mundo entre personas VIH negativas ocurrieron en las regiones de África y Asia Sudoriental de la OMS. El número estimado de muertes clasificadas oficialmente como causadas por MTB (es decir, entre personas VIH negativas) en 2021, 1,4 millones, fue más del doble del número causado por el VIH/SIDA (0,65 millones) (3). Respecto a México, el último reporte oficial nacional en 2021 se reportaron 20 255 nuevos. casos, de los cuales 15,941 (79%) fueron de origen pulmonar, 467 (2%) meníngea y 3847 (19%) otras formas (4).

Las personas con TBL no presentan síntomas y no pueden transmitir la infección a otras personas. Sin embargo en caso de una reactivación, la persona pasaría de una infección latente a una activa, por lo que es recomendable tratar a ciertos

pacientes. Como se mencionó previamente 1 de cada 10 pacientes progresan a enfermedad activa, siendo la población de mayor riesgo, personas que viven con VIH, diabetes o inmunocompromiso (1).

Actualmente la recomendación de tamizaje y por tanto tratamiento está centrado en los siguientes grupos de personas:

- 1.-Personas que viven con VIH
- 2.-Contactos recientes con persona con tuberculosis activa.
- 3.-Potenciales receptores de trasplantes de órganos y/o trasplante de células progenitoras hematopoyéticas.
- 4.-Personas con inmunocompromiso o inmunodeficiencias.
- 5.-Personas que sean candidatos a tomar esteroides por más de 1 mes o fármacos como antagonistas de TNF-a.
- 6.-Trabajadores de la salud (médicos, enfermeras y enfermeros, químicos, etc.)

La indicación definitiva, siempre estará basada en historia clínica, revisión de antecedentes y de la identificación de pacientes que se encuentren en riesgo de reactivación de enfermedad.

El inicio de la pandemia de COVID-19 se registró como una época que afectó significativamente sobre las cifras de enfermedad por Tuberculosis; el tamizaje en pacientes con COVID-19 de TBL fue importante, debido a el uso de tratamientos para el COVID-19. El uso de fármacos como Tocilizumab, Baricitinib y esteroides, hizo importante esta práctica; esto realmente tiene un impacto en la patología, pues los modelos conservadores sugieren que es probable un aumento del 20% en las muertes por TB en los próximos 5 años como resultado de la pandemia (5).

Actualmente existen tratamientos disponibles con alta eficacia para esta patología, por lo que el detectarla en persona en riesgo con indicación de tratamiento puede ayudar a evitar una infección activa a mediano-largo plazo (6)

El diagnóstico de la TBL actualmente puede realizarse mediante la respuesta inmunológica a la exposición previa con la prueba de reacción tuberculina o intradermorreacción conocida como PPD o con un estudio de liberación de interferón IGRA. Para la prueba de tuberculina o PPD, se aplica 0.1 mL derivados de proteínas purificada de MTB y es aplicada de forma intradérmica en el brazo izquierdo. Posteriormente se mide la inducción y formación de una mácula e induración a las 72 horas, definiendo una prueba positiva >10 mm (en la población con factores de riesgo como inmunosupresión). El PPD tiene una sensibilidad de 94% (IC 95 %, 87-98 %), una especificidad de 88 % (IC 95 %, 74-96 %, valor predictivo positivo (VPP) de 95 % (IC 95 %, 88-98 %) y el valor predictivo negativo (VPN) de 86% (IC 95%, 72-94).

Pese a recomendaciones previas, donde se recomendaba el tamizaje con cualquiera de los métodos mencionados (7) la European league against rheumatism (EULAR) recomienda el uso de quantiferon (QFT) sobre el PPD, debido a que su resultado se encuentra afectado menos frecuente por fármacos inmunosupresores, esteroides o fármacos modificadores de la enfermedad (8).

El estudio de liberación de interferón IGRA, por sus siglas del inglés “interferón gamma release assay”, mide la respuesta de las células T a un estímulo con antígenos que son relativamente específicos para Mycobacterium tuberculosis. Comercialmente existen dos pruebas disponibles: el ensayo QFT-TB Gold y el ensayo T-SPOT TB (T-SPOT) (Oxford Immunotec, Abingdon, United Kingdom). El ensayo quantiFERON-TB Gold tiene dos versiones, el quantiFERON-TB Gold In-

Tube (QFT-GIT) (Cellestis/Qiagen, Carnegie, Australia) y más reciente quantiFERON-TB Gold Plus (QFT®-Plus). El ensayo QuantiFERON-TB Gold plus (QFT®-Plus), un ensayo de liberación de interferón gamma se presentó como la siguiente versión del ensayo QuantiFERON-TB Gold In-Tube (QFT-GIT) para diagnóstico de TBL. Mientras que el ensayo QFT-GIT usa solo un tubo de TB que induce una respuesta inmune mediada por células (CMI) de células T CD4+, el QFT®-Plus tiene un tubo de antígeno 2 de TB adicional (TB2) para la respuesta CMI de células T CD8+ y CD4+. Células T, además de un tubo de antígeno TB 1 (TB1) para la respuesta CMI de células T CD4+ únicamente. El quantiFERON (QFT) tiene una sensibilidad de 93% (95% IC, 86-97 %), especificidad 95 % (IC 95 %, 81-99 %), valor predictivo positivo 98 % (IC 95 %, 92-99 %) y valor predictivo negativo de 84 % (IC 95 %, 69-93 %), respectivamente (9)

El ensayo QFT®-Plus mostró una buena concordancia con el ensayo QFT-GIT y es presumiblemente ventajoso para pacientes con TB activa, TB reciente y condiciones inmunitarias específicas que involucran respuestas de células T CD8+ (10). Los estudios de IGRA han demostrado ser más específicos que la prueba de tuberculina para el diagnóstico de tuberculosis latente, ya que elimina falsos positivos al no verse afectado por el contacto previo con micobacterias no tuberculosas ni por la vacunación con BCG. Esto permite mejorar el rendimiento diagnóstico, y así reducir el número de tratamientos preventivos innecesarios o incluso diagnosticar correctamente aquellos en los que la prueba PPD pudiera ser falsamente negativa (11,12).

El QFT®-Plus está comercialmente disponible en México y tras una muestra de sangre y el procedimiento descrito en el manual operativo, el laboratorio ofrece tres

posibles resultados: Negativo o Positivo (determinado) e indeterminado. Un resultado negativo indica que no se ha tenido infección con *M. tuberculosis*. El resultado positivo indica que se ha estado expuesto a las proteínas de *M. tuberculosis* ESAT-6 Y CFP-10, sin descartar una enfermedad activa; mientras que un resultado Indeterminado significa que la prueba no funcionó correctamente o que el sistema inmune no respondió como se esperaba a la prueba (13). El resultado indeterminado indica que no se pudo determinar el estado real de la enfermedad de la persona. Los resultados indeterminados de la prueba pueden deberse a una posible inmunosupresión o falta de respuesta, pero también se ha descrito a errores técnicos y se indican por una respuesta baja de mitógenos.

Se han descrito en la literatura otras posibles asociaciones a un resultado Indeterminado del QFT®-Plus Gold, siendo algunas de las descritas la edad, albúmina, el uso de esteroides, anemia, hospitalización y pacientes con enfermedades crónicas en estado crítico (14–16). Los fármacos inmunosupresores, como los corticosteroides o el inhibidor del factor necrótico tumoral alfa (TNF- α), reducen directamente la producción de citoquinas inflamatorias, como IFN- γ , interleucina-1 y TNF- α de los linfocitos T. Otras causas de resultados indeterminados de la prueba incluyen el transporte inadecuado de la muestra (el retraso en el transporte puede afectar la viabilidad de los linfocitos) y/o el manejo o almacenamiento inadecuado de la muestra, así como otros factores técnicos (p. ej., lavado incompleto de la placa ELISA).

2.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

El Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán es un hospital de tercer nivel, que recibe y atiende pacientes con patologías complejas

(pacientes con hepatopatías, neoplasias, enfermedades reumatológicas, trasplantados de órgano sólido, COVID-19 crítico, etc.) que en la mayoría de las ocasiones son candidatos a recibir fármacos inmunosupresores, los cuales se han relacionado con riesgo de reactivación de tuberculosis como previamente se describió (17). En los casos indicados, el tamizaje de TBL nos ayuda a otorgar un tratamiento previo a la exposición de riesgo y así prevenir reactivaciones que ocasionen un peor desenlace. En la mayoría de los casos, está recomendado tratamiento antes de iniciar inmunosupresores, mínimo 2-4 semanas previo, por lo que un resultado “indeterminado” retrasa el inicio de tratamiento tanto inmunosupresor como de la posible TBL. Conocer los factores que se asocian a este resultado ayudará a tener mejores consideraciones para el tamizaje de estos pacientes en nuestro Instituto, con recomendaciones de momentos óptimos para la toma de estos estudios y mejor interpretación de resultados.

3. JUSTIFICACIÓN

El grupo de personas beneficiado potencialmente de tamizaje con QFT es bastante amplio, incluyendo desde trabajadores de salud, personas con contactos recientes con personas con tuberculosis pulmonar, hasta pacientes que inician tratamiento con inmunosupresores y esteroides, pacientes en diálisis, candidatos a trasplantes de órganos sólidos o trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, personas que viven con VIH, entre otros (18). Los padecimientos previamente descritos son de alta frecuencia en el INCMNSZ lo que justifica la búsqueda realizada.

La detección de TBL con prueba de QFT®-Plus es una estrategia costo efectiva a nivel mundial, sobre todo en países con moderada-alta incidencia de tuberculosis. Durante la pandemia COVID-19 un gran número de posibilidades de tratamiento

estuvieron a prueba o se concluyeron efectivos como lo es la dexametasona, tocilizumab o baricitinib, por lo que se inició en algunos centros hospitalarios el tamizaje de TBL en este grupo de pacientes (19). A la fecha nuestro Instituto ha recibido más de 10 mil pacientes con COVID-19 lo que justifica la inclusión de este grupo en quien se haya solicitado QFT®-Plus.

Conocer los factores asociados a un resultado indeterminado de QFT®-Plus podría ayudar a conocer qué características alteran el resultado del estudio pues dicho resultado puede tener un impacto en la toma de decisiones de tratamiento en este grupo y así incluso poder recomendar evitar solicitarlo en condiciones donde el resultado puede no ser concluyente.

4. HIPÓTESIS

Factores, como mayor edad, enfermedades autoinmunes, hospitalización por cualquier causa y uso de medicamentos inmunosupresores se encontrarán asociados a un resultado indeterminado de QFT®-Plus.

4.1 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son los factores asociados al resultado Indeterminado del QFT®-Plus?

5. OBJETIVO

El objetivo principal de este estudio fue determinar los factores asociados a un resultado indeterminado del QFT®-Plus. Como objetivos específicos, describir la frecuencia de resultado indeterminado en el periodo de tiempo analizado; así como describir las características demográficas, clínicas y bioquímicas entre quienes tuvieron un resultado Indeterminado comparado con los que tuvieron resultado determinado (positivo y/o negativo) del QFT®-Plus en el mismo tiempo.

6. MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio descriptivo, retrospectivo y transversal en el INCMNSZ en el periodo de marzo 2020 y diciembre de 2022.

A partir de la información proporcionada por el Laboratorio de Microbiología, se revisaron todos los resultados de QFT®-Plus disponibles y se eliminaron muestras dobles y aquellos sin información disponible. Se realizó la revisión de las variables demográficas y clínicas de los pacientes a quienes tenían un resultado indeterminado; y se realizó comparación de las características con un grupo control de aquellos con resultado determinado (positivo y/o negativo) para poder determinar los factores asociados a resultado indeterminado en nuestra población de pacientes.

La información de los pacientes, incluida los resultados de estudios paraclínicos, laboratorio, y de microbiología, fue recolectada a partir del expediente clínico electrónico institucional y codificado en una base de datos diseñada para el estudio, manteniendo el anonimato y confidencialidad de los pacientes.

Pacientes. De un total de 767 pacientes con resultado disponible, 40 pacientes fueron eliminados del análisis por ausencia de datos demográficos o características basales y 13 por presentar progresión a tuberculosis activa durante el tiempo de estudio; quedando 714 para su análisis.

No se realizó ninguna intervención. El protocolo fue aprobado por el comité de ética y de investigación institucional, núm Ref. 4526.

Interpretación de la prueba QFT®-Plus

Siguiendo las indicaciones del fabricante, la prueba se consideró positiva con un resultado $\geq 0,35$ UI/mL. La prueba se realizó incubando 1 mL de sangre periférica anticoagulada con heparina en los tubos proporcionados por el fabricante que contienen los diferentes antígenos: suero salino como control negativo; fitohemaglutinina como control positivo (mitógeno), para medir la capacidad de linfoproliferación de los linfocitos; y los antígenos, ESAT-6 y CFP-10. La sangre se procesa antes de las 16 horas siguientes a su extracción; después de un periodo de incubación de 16-24 h a una temperatura de 37°C, se determina la concentración de interferón- en el plasma producido por los linfocitos T CD4 y CD8 mediante una técnica de ELISA.

El resultado se consideró positivo si la respuesta nula era $\leq 8,0$ UI/ml y la respuesta TB (antígeno TB menos cero) era $\geq 0,35$ UI/ml y ≥ 25 % del valor cero. El resultado se interpretó como negativo cuando la respuesta de TB fue $< 0,35$ UI/ml o $\geq 0,35$ UI/ml y < 25 % del valor nulo en el caso de respuesta nula $\leq 8,0$ UI/ml y respuesta mitógena (mitógeno menos valor nulo) $\geq 0,5$ UI/ml. La prueba se consideró indeterminada si la respuesta del mitógeno era $< 0,5$ UI/ml junto con la respuesta de TB $< 0,35$ UI/ml o $\geq 0,35$ UI/ml y < 25 % del valor nulo, o respuesta nula $> 8,0$ UI/ml, según lo recomendado por el criterio del fabricante (13).

Variables y definiciones.

Las siguientes variables fueron descritas y se realizó comparación de sexo, edad, comorbilidades, ocupación, peso (en kilogramos), talla (en metros), Índice de masa

corporal en kg/m² (IMC), motivo de hospitalización y resultados en estudios de laboratorios: hemoglobina (g/dL), leucocitos (cel/ μ L), albúmina (g/dL), pruebas de funcionamiento hepático (Alanino aminotransferasa o ALT (U/L) y Aspartato aminotransferasa o AST (U/L), y proteína C reactiva (PCR) (mg/dL).

Definiciones importantes.

- COVID-19: prueba de reacción en cadena de polimerasa positiva para SARS-CoV-2 más síntomas compatibles.
- Hospitalización: estancia hospitalaria por motivos de cualquier enfermedad durante el momento de la toma de muestra.
- Inmunosupresión: todo aquel paciente que presente una enfermedad que condicione inmunocompromiso (neoplasia hematológica activa, enfermedad reumatológica, etc), tratamiento con fármacos del tipo esteroide >0.3 mg/kg peso por más de 3 semanas en los últimos 60 días.
- Glucosa descontrolada: Definida como glucosa >140 mg/dL
- IMC bajo: Índice de masa muscular menor a 18.5 kg/m²
- Fármacos inmunosupresores: Clase de medicamentos que actúan directamente sobre el sistema inmune.
- Linfopenia: menos de 1500 linfocitos por microlitro de sangre en adultos
- Neutropenia: Menos de 1500 neutrofilos por microlitro de sangre en adultos
- Muerte: se considera esta variable como cese de la vida en hospitalización y se registró la mortalidad a los 30 días de hospitalización.

Análisis estadístico

Se utilizó estadística descriptiva para las variables categóricas se utilizaron porcentajes (%) y para las variables cuantitativas los resultados se informaron como media \pm desviación estándar (DE) para las variables numéricas y mediana con rangos intercuartiles (RIC) según normalidad de la población. Para la comparación entre variables y grupos se utilizó para las variables categóricas prueba de Chi-cuadrada o la prueba exacta de Fisher. Para las variables cuantitativas se determinó su distribución (prueba de Shapiro Wilk) y se utilizó t de Student o Wilcoxon Rank Test.

Según el resultado del análisis bivariado, las variables con $p < 0.2$ o biológicamente plausibles fueron analizadas en un análisis de regresión logística múltiple para determinar los factores asociados a resultado indeterminado de QFT®-Plus. Se reportaron intervalos de confianza 95%. Los valores con $p < 0.05$ se consideraron estadísticamente significativos. Los análisis fueron realizados con STATA 14v.

7. RESULTADOS

En el periodo de marzo 2020 y diciembre de 2022 en el INCMNSZ se encontró que el 49% de un total de 714 pacientes incluidos tuvieron un resultado Indeterminado de QFT®-Plus.

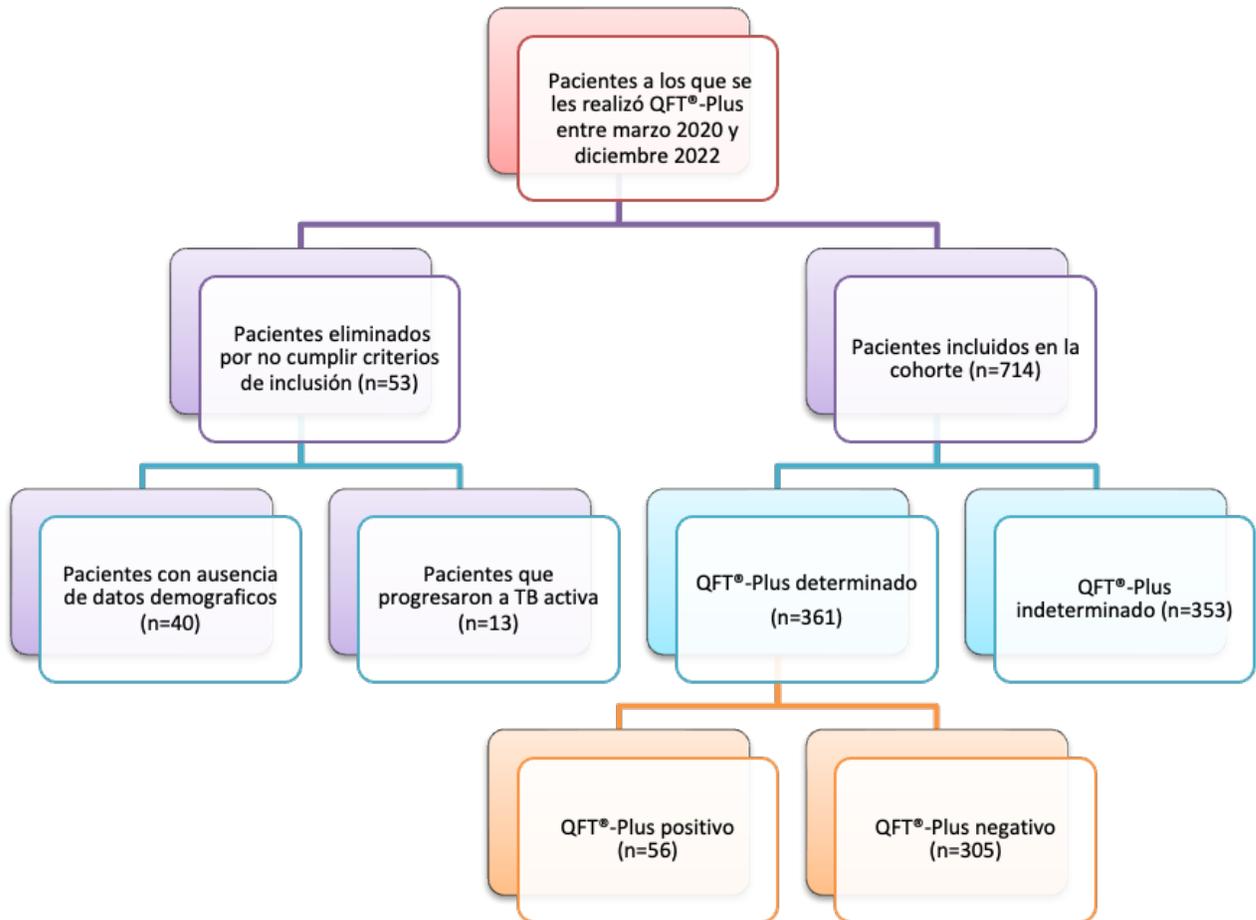


Figura 1. Diagrama de flujo de los pacientes incluidos en el estudio.

Interpretación de resultado Indeterminado de QFT®-Plus

De los 353 con resultado Indeterminado respecto a la interpretación el 95% se debió a Pobre respuesta mitógeno ($< 0,5$ UI/ml en control positivo) y únicamente el 5% a una elevada respuesta en control nulo (>0.8 UI/mL).

Características clínicas

De los 714 pacientes incluidos, la distribución de sexo fue similar 51% (366/714) siendo mujeres y 49% (348/714) hombres, sin diferencia entre el grupo de QFT®-Plus Indeterminado y QFT®-Plus determinado. La mediana de edad fue de 51 años (RIC 37-62) de los cuales 17% (124/714) fueron mayores de 65 años. Dentro del estudio se incluyeron 5% (36/714) pacientes los cuales eran trabajadores de salud; 18 en el grupo de QFT®-Plus indeterminado y 18 en el de QFT®-Plus determinado. Respecto a las comorbilidades, se incluyeron 17% (123/714) pacientes con obesidad y 8% (56/714) con IMC menor a 18.5 kg/m^2 .

Se incluyeron 15% (109/714) personas que vivían con diabetes al momento de la prueba, de los cuales 38% (41/109) presentaban la glucosa descontrolada. Las comorbilidades principales en este estudio fueron enfermedad reumatológica 21% (147/714), enfermedad renal crónica y hematológica en 12% respectivamente; y 12% (86/714) personas que viven con VIH; de las cuales el conteo de células CD4+ tenían una mediana de 306 cel (RIC 90-644). Y además 335 (47%) se encontraban con inmunosupresión farmacológica.

El resto de características basales y su contraste entre ambos grupos se muestra en la **Tabla 1**. Se encontraron que los pacientes a quienes se les solicita un QFT®-Plus presentaban múltiples comorbilidades con una mortalidad a 30 días por cualquier causa fue de 9% (lo que podría reflejar la gravedad de estos al momento de realizar la prueba). La mayor parte de pacientes en general 59% (421/714) estuvieron hospitalizados durante la realización de la prueba de QFT®-Plus siendo en 21% (152/714) realizada durante un episodio de enfermedad por COVID-19.

Comparación entre grupos QFT®-Plus indeterminado / determinado.

Para su análisis y contraste, mostramos a los pacientes con QFT®-Plus indeterminado (49%) y QFT®-Plus determinado (51%). Resaltamos que no hubo diferencia en sexo y edad entre ambos grupos, aunque fue poco más frecuente (19.5%) los >65 años en el grupo de QFT®-Plus indeterminado. Los pacientes con IMC bajo se encontraron en mayor proporción en el grupo de QFT®-Plus indeterminado 10.5% (37/353) vs 5% (19/361) QFT®-Plus determinado, siendo estadísticamente significativo (OR 2.1 IC95% 1.2-3.7, $p= 0.011$), el alcoholismo también se encontró en mayor frecuencia en el grupo de pacientes QFT®-Plus indeterminado 25% (89/353) vs 16% (59/361) del grupo de QFT®-Plus determinado (OR 1.7, IC95% 1.2-2.5, $p=0.003$).

Tabla 1. Características basales de los pacientes a los que se les realizó QFT®-Plus en el periodo de estudio.

Características basales	General N=714	Indeterminado N=353(49%)	Determinado N=361(51%)	p bivariada
Mujeres	366(51)	177(48)	189(52)	0.55
Edad,mediana (RIC)	51(37-62)	51(36-63)	50(38-61)	0.56
Edad >65 años	124(17)	69(19.5)	55(15)	0.12
Trabajador de la salud	36(5)	18(5)	18(5)	0.94
Comorbilidades				
Obesidad	123 (17)	52(15)	71(20)	0.08
IMC bajo (<18.5kg/m2)	56(8)	37(10.5)	19(5)	0.01
Alcoholismo*	148(21)	89(25)	59(16)	0.003
Tabaquismo	70(10)	41(12)	29(8)	0.10
Diabetes	109(15)	47(13)	62(17)	0.15
Diabetes descontrolada ^a	41/109(38)	19/47(40)	22/62(35.5)	0.27
Enfermedad reumatológica	147(21)	78(22)	69(19)	0.32
Enfermedad autoinmune**	36(5)	18(5)	18(5)	0.94
Neoplasia hematológica	86(12)	45(13)	41(11)	0.56
Otra enfermedad endocrinológica***	59 (8)	35 (10)	24 (7)	0.16
Neoplasia sólida	35(5)	22(6)	13(4)	0.10
Insuficiencia hepática crónica	26(4)	17(5)	9(2.5)	0.09
Enfermedad Renal Crónica	88 (12)	35 (10)	53 (15)	0.05
VIH	86(12)	30(8.5)	56(15.5)	0.004
CD4+ < 100 cel	23/86(27)	16/30(70)	7/56(30)	<0.01
CD4	306 (90-644)	94 (21-205)	532 (227-800)	
Trasplante	33 (5)	17 (5)	16 (4)	0.8
Inmunosupresión farmacológica	335(47)	210(59.5)	125(35)	<0.01
Leucopenia ^b	163(23)	93(26)	70(19)	0.03
Linfopenia ^c	329(46)	202(57)	127(35)	<0.01
COVID-19	152(21)	97(27.5)	55(15)	<0.01
Hospitalización	421(59)	282(80)	139(38.5)	<0.01
Muerte a 30 días	65 (9)	51 (14)	14 (4)	<0.01

*Alcoholismo, definido como consumo de alcohol clasificable en escala AUDIT referido al interrogatorio por el paciente.

**Enfermedad autoinmune incluyó pacientes con patología mediadas por sistema inmune órgano específicas que requieren el uso de fármacos inmunomoduladores. Se incluyeron: Enfermedad inflamatoria intestinal: Crohn, CUCI (14) cirrosis biliar primaria (5) hepatitis autoinmune (8) púrpura trombocitopénica inmune (4), pénfigo (2), esclerosis múltiple (2) miastenia gravis (1).

***Las enfermedades endocrinológicas se observan en la **figura 3**. ^a Medición +/- 48hrs de la toma de muestra para QFT®-Plus con resultado mayor 140 mg/dL.

^b Leucopenia definida como Leucocitos totales <4500 x103/L. ^c Linfopenia definida como linfocitos <1500 x103/L.

Respecto a las comorbilidades, la mayor parte no mostró diferencias significativas en el análisis bivariado, sin embargo, en los pacientes viviendo con VIH 8.5% (30/353) presentaron un resultado indeterminado con una mediana de CD4s de 94 (RIC 21-205) mientras que 56/361 (15.5%) presentaron un resultado determinado con una mediana de CD4s de 532 (227-800). Sin embargo, al analizar los pacientes con CD4+ <100 cel; se encontró mayor proporción en el grupo de QFT®-Plus indeterminado 70% (16/30) vs 30% (7/56) QFT®-Plus determinado (OR 8, IC95% 2.7-23.3, $p < 0.001$). Otras comorbilidades se muestran en la **Tabla 1**.

De manera importante, encontramos que el estado de inmunosupresión farmacológica fue más frecuente y significativa en el grupo de QFT®-Plus indeterminado 59% (210/353) vs 35% (125/361) de los QFT®-Plus determinado (OR 2.7 IC95% 2.04-3.75, $p < 0.01$). Además el estar hospitalizado durante la realización de la prueba 80% (282/353) vs 38.5% (139/361) (OR 6.3 IC95% 4.5-8.8, $p < 0.01$), cursar con COVID-19 27.5% (97/353) vs 15% (55/361) (OR 2.1 IC 95% 1.4-3.0, $p < 0.01$) y tener linfopenia 57% (202/353) vs 35% (12/361) (OR 1.8 IC95% 1.8-3.3, $p < 0.01$) fueron características significativas del grupo QFT®-Plus indeterminado.

Pacientes con COVID-19 a los que se les realizó QFT®-Plus.

De los pacientes en el estudio, se incluyeron 152 pacientes con COVID-19, de los cuales 64% (97/152) presentaron QFT®-Plus indeterminado, mientras que 36% (55/152) presentaron QFT®-Plus determinado. La mayor parte de estos pacientes requirieron hospitalización por COVID-19, de los cuales 64.5% (98/152) recibieron

dexametasona, siendo este el fármaco usado en mayor proporción en los pacientes con resultado indeterminado 70% (68/97) vs 30% (30/55) del grupo de determinado, con un resultado estadísticamente significativo (OR 1.95 IC95% 0.98-3.8, $p=0.05$). La ventilación mecánica, fue también un factor asociado a un resultado indeterminado de QFT®-Plus, mientras que el estar vacunado no presentó diferencias estadísticamente significativas. Mostramos las características de este grupo en la **Tabla 2**.

Tabla 2. Características de los pacientes con diagnóstico de COVID-19

	Pacientes			p bivariada
	COVID-19	Indeterminado	Determinado	
	(n=152)	(n=97)	(n=55)	
Hospitalización por COVID	150 (99)	96 (99)	54 (99)	0.68
Dexametasona por COVID-19	98(64.5)	68(70)	30(30)	0.05
Vacunación COVID	11(7)	8(8)	3 (5.5)	0.52
Ventilación mecánica invasiva	43 (28)	41 (42)	2 (4)	<0.01

Pacientes con enfermedades reumatológicas

La distribución de pacientes con enfermedades reumatológicas puede observarse en la **Tabla 3**. Las principales enfermedades fueron Lupus eritematoso generalizado (LEG) 37% (55/147) y artritis reumatoide (AR) 17% (25/147). Cuando se analizaron específicamente estas dos enfermedades y la frecuencia de resultado

Tabla 3. Enfermedades Reumatológicas de los pacientes a los que se les realizó QFT®-Plus en el periodo de estudio.

Enfermedad reumatológica	General (n=147)	Indeterminado (n=79)	Determinado (n=68)
Lupus eritematoso generalizado	55 (37)	30 (38)	25 (37)
Artritis reumatoide	25 (17)	11 (29)	14 (21)
Dermatomiositis	14 (10)	11 (29)	3 (4)
Dos enfermedades reumatológicas ***	8 (5)	7 (9)	1 (1)
EMTC	2 (1)	2 (3)	0 (0)
Esclerosis sistémica	6 (4)	5 (6)	1 (1)
Espondilitis anquilosante	4 (3)	1 (1)	3 (4)
GPA*	5 (3)	0 (0)	5 (7)
Enfermedad por IgG4	1 (1)	1 (1)	0 (0)
SAF**	3 (2)	1 (1)	2 (3)
Vasculitis	9 (6)	5 (6)	4 (6)
Artritis idiopática juvenil	3 (2)	1 (1)	2 (3)
Arteritis takayasu	1 (1)	1 (1)	0 (0)
Behcet	1 (1)	0 (0)	1 (1)
Miopatía inflamatoria	4 (3)	2 (3)	2 (3)
Sarcoidosis	1 (1)	0 (0)	1 (1)
Sjogren	3 (2)	1 (1)	2 (3)
Enfermedad de Still	1 (1)	0 (0)	1 (1)
Polimialgia reumática	1 (1)	0 (0)	1 (1)

*Granulomatosis con poliangeitis **SAF, Síndrome antifosfolípidos. **Dos enfermedad reumatológica incluyó: Lupus + AAF (5), Lupus Artritis (1), Lupus Esclerosis sistémica (1), Sjogren+SAF (1)

Fármacos inmunosupresores utilizados por los pacientes incluidos en el estudio.

Registramos que 47% (335/714) se encontraba utilizando un fármaco inmunosupresor al momento de la prueba, siendo de estos del grupo QFT®-Plus indeterminado 59.5% (210/353) vs 35% (125/361) del grupo QFT®-Plus determinado (OR 2.7 IC95% 2.0-3.7, $p < 0.01$). La frecuencia del uso de esteroides no dexametasona se registraron prednisona, deflazacort, fludrocortisona, siendo de igual manera mayores en el grupo de QFT®-Plus indeterminado 32% (116/353) vs 23% (82/361) del grupo QFT®-Plus determinado ($p = 0.02$). El uso de dexametasona por COVID-19 fue mayor en el grupo de QFT®-Plus indeterminado 19% (68/353) vs 9% (29/361) en el grupo determinado de QFT®-Plus $p = 0.05$. El resto de inmunosupresores se observan en la **Tabla 4** y se aprecian gráficamente en la **Figura 3**.

Tabla 4. Fármacos inmunosupresores indicados en pacientes con resultado de QFT®-Plus indeterminado o determinado.

Uso de inmunosupresor	General (n=714)	Indeterminado (n=353)	Determinado (n=361)	p bivariada
Inmunosupresión farmacológica	335(47)	210(59.5)	125(35)	<0.01
Esteroides no dexametasona*	198 (28)	116 (32)	82 (23)	0.02
Dexametasona por COVID-19	98 (14)	68(19)	29(8)	0.05
Otro inmunosupresor**	32 (4)	20 (6)	12 (3)	0.13
Quimioterapia	17 (2)	16 (5)	1 (0)	<0.01
Dos o más inmunosupresores**	47 (7)	26 (7)	21 (6)	0.4

*Incluye prednisona, metilprednisolona, deflazacort, fludrocortisona.

**Otro inmunosupresor incluyó: Micofenolato, tacrolimus, metrotexate, hidroxicloroquina, rituximab, ciclosporina.

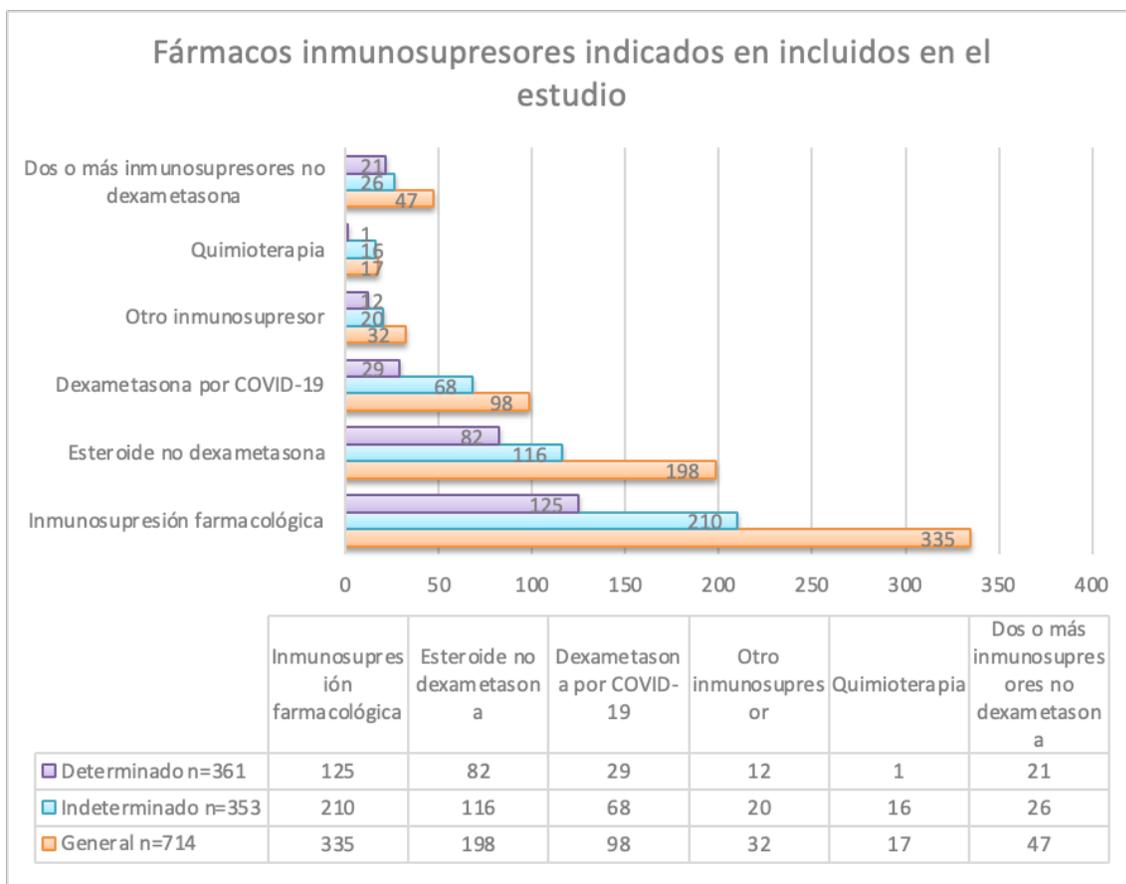


Figura 3. Fármacos inmunosupresores en pacientes incluidos en el estudio.

*Incluye prednisona, metilprednisolona, deflazacort, fludrocortisona.

**Otro inmunosupresor incluyó: Micofenolato, tacrolimus, metotrexate, hidroxicloroquina, rituximab, ciclosporina.

Estudios de laboratorio e imagen en pacientes incluidos en el estudio.

Se analizaron los resultados de estudios de laboratorio contrastando los resultados entre ambos grupos. No se encontró diferencia en los valores de leucocitos y plaquetas. La distribución y comparación de los hallazgos de los resultados de laboratorio se muestran en la **Tabla 5**. La presencia de anemia se encontró en mayor proporción en el grupo de QFT®-Plus indeterminado 64% (233/353) vs 36% (133/361) del grupo QFT®-Plus determinado (OR 3.3 IC95% 2.4-4.5, $p = <0.01$), de

igual manera la proteína C reactiva elevada en 88.5% (138/156) del grupo de QFT®-Plus indeterminado, vs 61% (72/118) del grupo de QFT®-Plus determinado (OR 4.8 IC95% 2.6-9 $p = <0.01$). Respecto a las enzimas hepáticas, se encontró AST elevada 53% QFT®-Plus indeterminado vs. 47% del grupo de QFT®-Plus determinado (OR 1.4 IC95% 1.06-1.9, $p = 0.2$) y ALT elevada en 29% QFT®-Plus indeterminado vs. 16% del grupo de QFT®-Plus determinado (OR 2.2 IC95% 1.4-3.6, $p = 0.001$).

En los estudios de imagen, se evaluaron 148/433 (34%) radiografías de tórax normales, 80/251 para el grupo de QFT®-Plus indeterminado y 68/183 (%) para QFT®-Plus determinado, sin diferencia con significancia estadística $p = 0.20$. En el 66% de los que tuvieron una alteración en la radiografía de tórax, la distribución de los hallazgos fue: granuloma calcificado 5 (1%), nódulo pulmonar 17 (4%) y neumonía 263 (61%).

Tabla 5. Parámetros de laboratorio y estudio de imagen de pacientes con resultados de QFT®-Plus indeterminado o determinado

Resultados de laboratorio	General (n=714)	Indeterminado (n=353)	Determinado (n=361)	p bivariada
Mediana (RIC)				
Leucocitos x10 ³ /μL	6200 (4400-9000)	6500 (4000-10200)	6100 (4700-8450)	0.29
Neutrófilos x10 ³ /μL	4253 (2589-6822)	4818 (2632-7867)	3879 (2578-5916)	<0.001
Linfocitos x10 ³ /μL	966 (525-1501)	759 (370-1230)	1236 (701-1731)	<0.001
Hemoglobina g/dL	11.8 (8.9-14.1)	10.6 (8.5-12.7)	13.2 (10.2-14.8)	<0.001
Anemia	366(51%)	233(64%)	133(36%)	<0.001
Plaquetas x10 ³ /μL	237 (149-318)	237 (120-328)	236 (175-306.5)	0.69
Albúmina g/dL	3.345 (2.7-4.19)	2.85 (2.4-3.36)	4 (3.29-4.43)	<0.001
PCR* mg/dL	3.92 (1.24-14.61)	7.65 (2.25-18.45)	1.91 (0.31- 6.14)	<0.001
PCR elevada	21/274(77%)	138/156(88.5%)	72/118(61%)	<0.001
Creatinina	0.77 (0.6-1.15)	0.75 (0.56-1.17)	0.78 (9.63-1.14)	0.02
BUN	17.8 (12.8-30.6)	20 (13-34.4)	16.4 (12.2-25.6)	0.001
AST U/L	27.9 (18.9-55)	35 (20.9 - 80.55)	23.45 (17.2-37.2)	<0.001
AST elevada	401(59%)	214(53%)	187(47%)	0.02
ALT U/L	27.3 (16.4-49.1)	33.7 (17.65-58.15)	23.4 (16-41)	0.004
ALT elevada	95/422(22.5)	62/212 (29%)	33/210 (16%)	0.001
Radiografía de Tórax normal	148/433(34)	80/251 (32%)	69/182(38%)	0.20

RIC; rango intercuartil; PCR, proteína C reactiva; *Únicamente se analizaron datos de 274 pacientes que contaban con el dato.

BUN, prueba de nitrógeno ureico; AST, aspartato aminotransferasa; ALT, alanino amino transferasa, AST elevada = a valor de ALT >52 U/L; ALT elevada= a valor de AST >39 U/L

*Anemia <12.5 g/dL

Estudios de PPD previos y resultados de QFT®-Plus realizados posteriormente

En este estudio se encontraron 12% (88/714) pacientes con antecedente de un PPD previo a la prueba de QFT®-Plus, con resultado 9% (8/88) positivo y 91% (80/88) negativo. Del total de pacientes en 21% (149/714) se realizó una segunda prueba de QFT®-Plus; de estos 136.5% (29/353) tenían antecedente de QFT®-Plus indeterminado y 5.5% (20/361) de QFT®-Plus determinado. El comportamiento de los resultados de la segunda prueba se pueden apreciar en la **figura 4**.

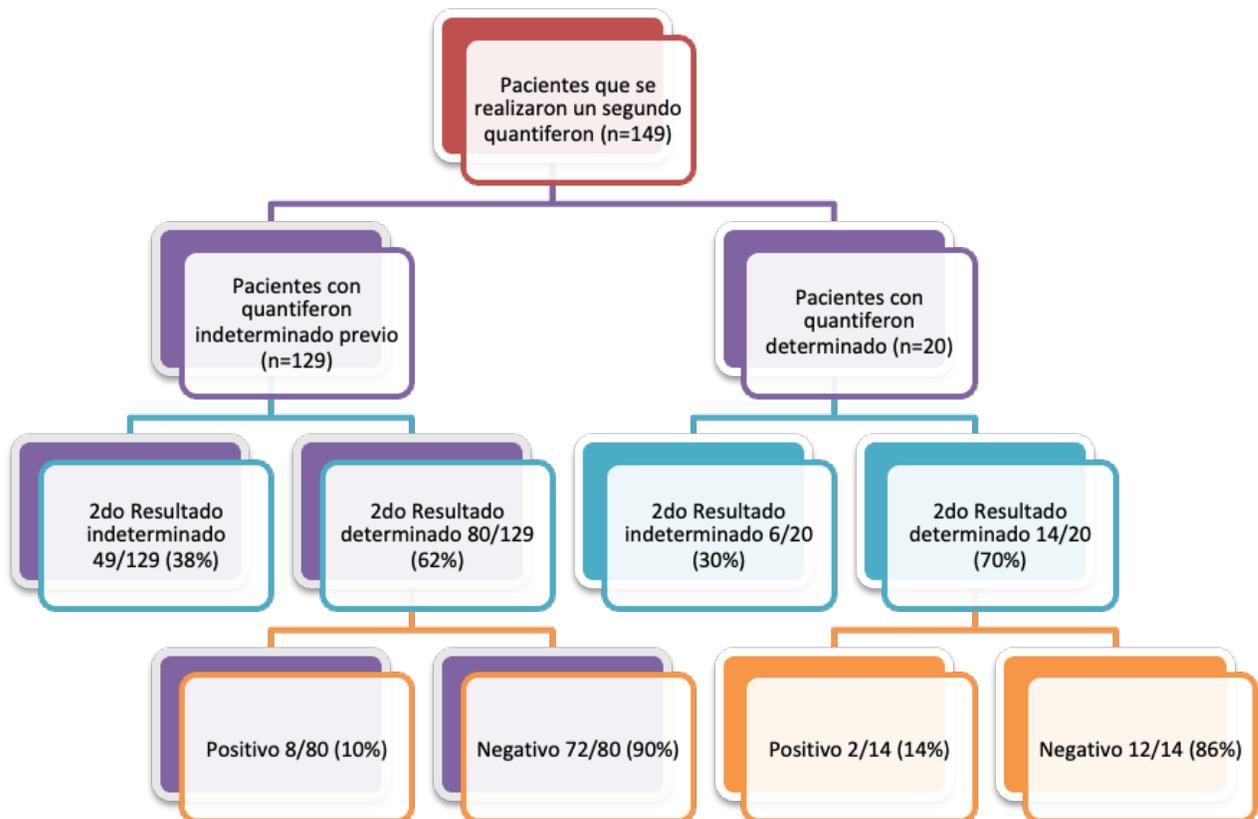


Figura 4. Pacientes que se realizaron nuevo QFT®-Plus y el resultado que presentaron en la segunda determinación.

Factores asociados a un resultado indeterminado de QFT®-Plus

Respecto a los factores asociados a resultados indeterminados de QFT®-Plus se realizó análisis de regresión logística donde se incluyeron las variables significativas en el análisis bivariado. Se encontró que la edad y sexo no se asocian al resultado indeterminado de QFT®-Plus.

Tabla 6. Análisis de regresión logística asociados a resultado indeterminado de QFT®-Plus

Variables	OR (95% IC)	P value
Edad	0.99 (0.98 - 1.01)	0.9
Sexo	1.3 (0.8 - 1.9)	0.17
IMC bajo	1.9 (0.98- 3.7)	0.06
Inmunosupresor actual	2.1 (1.5-2.9)	<0.001
Hospitalización	5.2 (3.4-7.87)	<0.001
Linfopenia grave	2.1 (1.3-3.4)	<0.001
Anemia	3.0 (2.05-4.47)	<0.001

Nota:En este modelo se incluyeron 639 observaciones, con una Pseudo R2 0.23. un área bajo la curva ROC 80%.

8. DISCUSIÓN

Encontramos una frecuencia de 49% de resultado indeterminado de QFT®-Plus en un grupo de 714 pacientes con resultado disponible siendo este hallazgo significativamente mayor en comparación con cohortes reportadas en Corea, Pennsylvania y Houston, Texas donde el número se encuentra entre 10 a 20% mencionando factores como la edad, hospitalización o toma de fármacos inmunosupresores asociados a este resultado (14–16).

Se ha descrito la edad avanzada como un factor relacionado a un resultado indeterminado de QTF (20) tomando como teoría la disminución de la producción de interferón y la inmunosenescencia en la edad adulta (14), sin embargo, en el estudio mencionado, una probable explicación es que el número de muestra en el estudio realizado por Tebruegge, et al. (20) incluyó únicamente 22 pacientes con resultado indeterminado, de los cuales 30% se encontraban con terapia inmunosupresora y 30% no presentaban datos clínicos, por lo que no fue posible realizar análisis multivariados. Otro estudio realizado por Jung et al (21), menciona la edad como un factor asociado; sin embargo, sólo incluyó 9 pacientes con edad mayor a 70 años, la mayoría con enfermedades reumatológicas y al momento del análisis multivariado la edad no fue significativa (0.613). En nuestro estudio no se mostró diferencia significativa para la edad $p= 0.8$, e incluso cuando se comparó entre los que tenían únicamente más de 65 años no se evidencia dicha diferencia, es por eso que en nuestra población la respuesta a interferón puede estar mediada por otros mecanismos.

Dentro de los factores asociados a un resultado indeterminado de QFT®-Plus encontramos el uso de inmunosupresión farmacológica al momento de la prueba. La inmunosupresión específicamente, ha sido descrita previamente como un factor relacionado con un QFT indeterminado, sin importar la dosis de los medicamentos esteroides(16,22). El uso de sulfasalazina o inhibidores de factor de necrosis tumoral alfa, han mostrado estar asociados a resultados indeterminados, estudiados principalmente en pacientes con enfermedades reumatológicas (21); en nuestro estudio se encontró que el estar tomando un inmunosupresor al momento de la prueba fue estadísticamente significativo. El uso de inmunosupresores tiene un rol importante desde estudios de PPD, debido a la incapacidad para producir estimulación a interferón para bloquear las diferentes vías de señalización. En este estudio incluimos múltiples fármacos con diferentes mecanismos, donde si bien la mayoría fueron esteroides, terapias como quimioterapia, rituximab, tacrolimus y micofenolato fueron incluidos debido a un número considerable de pacientes con neoplasias y pacientes trasplantados;el uso de IGRA se ha descrito como superior debido a tener mejor rendimiento en pacientes que toman inmunosupresores, glucocorticoides y fármacos modificadores de la enfermedad (23).

El uso de dexametasona, fue evaluado durante el periodo del estudio, que coincide con la pandemia por COVID-19. Durante este periodo existió un uso de esteroides desde Junio 2020, tras los resultados preliminares del estudio RECOVERY que demostraron disminuir la mortalidad en la enfermedad grave (24). Nosotros encontramos que casi el 100% de los pacientes con COVID-19 y una prueba de QFT estuvieron hospitalizados. Durante la hospitalización, pese a no ser una

práctica establecida, se realizaron pruebas de QFT debido a la necesidad de uso de dosis altas de esteroides; sin embargo, 63% de los pacientes presentaron un resultado indeterminado al momento de la prueba.

Durante la pandemia por COVID-19 se han encontrado un aumento de los resultados de QFT®-Plus en distintos centros; Ward et al. (25), reportan un aumento de números de muestra de 8.7 a 15.5% en Carolina del Norte; mientras que en España (26) e Italia (27) Se observó un aumento hasta 35% de resultados. Estos estudios incluyeron pacientes entre marzo y abril de 2020, donde el uso de esteroides no era un estándar de cuidado a nivel internacional. Por lo que algunos pacientes no se encontraban con tratamiento inmunosupresor, considerándose teorías como la respuesta disminuida de interferón gamma tras el estímulo de mitógeno, lo cual pudo ser demostrado en el estudio de Ward et al. (25) donde observó una producción de interferón de 1.29 Ui/mL tras estímulo de mitógeno en pacientes con COVID.19, comparándose con muestras control produciendo hasta 7.87 IU/mL de controles sanos; Otras teorías propuestas son en relación con niveles de IL6 e IL10 que se correlacionaron con la severidad de COVID-19. Sugiriendo un resultado indeterminado de QFT es el resultado de alteraciones en la respuesta inmune de TH1 en pacientes críticos (28) Todo esto explicado por la respuesta inmunes desregulada en la afección sistémica del coronavirus (29). Pese a lo mencionado previamente en nuestro estudio, el tener COVID-19 fue significativo en el análisis bivariado sin embargo, al realizar el ajuste OR no fue significativo; pero debe tenerse en cuenta que la población estudiada presentaba otros tipos de

inmunosupresión o enfermedades crónicas, por lo que puede existir más de un factor que contribuya al resultado de la prueba.

El efecto de los corticosteroides en la liberación de interferón gamma ha sido atribuido a la supresión de efecto de células T, teniendo una afección global en la función linfocitaria que podría intervenir en el momento de interpretación de la prueba; además de las células T, la inducción de apoptosis e inhibición de citocinas derivadas de T1 como interferón, interleucinas 2, 10 y factor de necrosis tumoral son factores que se pueden relacionar con el resultado de la prueba (30,31).

A pesar de que la dosis de dexametasona en COVID-19 es equivalente a dosis altas de prednisona (>30 mg) el uso de esteroide fue significativo independientemente de la dosis utilizada, este resultado es similar a otros estudios donde se ha encontrado que la dosis no ha sido relevante para el desenlace de la prueba (15,31); pese a lo mencionado y estudios reportados, en un estudio reportado por Belard et al. (22) se encontró que las que dosis equivalentes a >40 mg prednisona se encontraban relacionada con resultados indeterminados; sin embargo, debido al tamaño de muestra de QFT indeterminados n=12 consideramos los resultados deben ser tomados con cautela y considerar que es posible que cualquier dosis de esteroide sea significativa al momento de toma de decisiones.

La hospitalización se ha relacionado previamente con un resultado indeterminado, si bien no existe una relación clara con respecto al resultado, una probable explicación puede ser que, siendo un hospital de referencia de tercer nivel, incluye

pacientes que presentan múltiples comorbilidades, donde se realiza determinaciones a pacientes que ya se encuentran con tratamiento médico inmunosupresor o que son considerados para iniciar fármacos inmunosupresores al momento de la hospitalización, siendo la realización de la prueba una práctica secundaria llevada por el hecho de disponibilidad de la prueba e incremento de tamizajes en hospitales escuela y de referencia (15).

A pesar de que en los pacientes hospitalizados más del 30% tenía COVID-19, el motivo de hospitalización fue heterogéneo en el 64% de los demás pacientes. Si bien no se registró quienes tenían un estado crítico, la presencia linfopenia, anemia, albúmina baja, PCR elevada además de hipertransaminasemia en los pacientes con QFT®-Plus indeterminado ($p = <0.001$), reflejan el estado de gravedad de nuestros pacientes hospitalizados, y debido a que el QFT depende de la inmunidad mediada por células T evaluando la respuesta de Interferón gamma al estímulo antigénico-mitógeno, el estado de inmunocompetencia y la desnutrición ejercen una afección de las células T ocasionando disfunción fagocitaria, lo cual ha sido descrito previamente en cohortes reportando hasta en un 61% (72/118) de pacientes críticos un resultado de QFT indeterminado (32).

Los pacientes hospitalizados presentan un estado hipercatabólico, con fuga al tercer espacio, con múltiples afecciones a las vías celulares que pueden conllevar a una dificultad para la activación ante el estímulo de la prueba, en nuestro estudio los resultados de leucocitos fueron similares, pero los conteos de linfocitos fueron significativamente menores en el grupo indeterminado, siendo linfopenia grave

estadísticamente significativa en el análisis multivariado, lo anterior es de suma importancia, pues el conteo bajo de los mismos, disminuyen la respuesta del mitógeno limitando la posibilidad de dar un resultado determinado (14,16).

Los resultados indeterminados de QFT®-Plus han sido evaluados previamente en pacientes con enfermedades inflamatorias intestinales, en una cohorte donde se incluyeron 400 pacientes con estas patologías se encontraron un 11.5% de resultados indeterminados, concluyendo que el uso de esteroides y niveles de albúmina por debajo de 3.5 fueron asociados a este resultado indeterminado (16). En contraste con el estudio mencionado, nuestra cohorte sólo incluyó 14 pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal y de los mencionados ninguno se encontraba con anti-TNF al momento de la prueba.

Los pacientes con enfermedades reumatológicas, son de los principales tamizados para tuberculosis latente, debido a la posibilidad de utilizar esteroides a dosis altas a corto plazo más otros inmunosupresores, tales como anti-TNF, nosotros encontramos que más de la mitad de los pacientes con enfermedad reumatológica 53% (78/147) tuvieron un resultado QFT®-Plus indeterminado, sin encontrar una asociación directa con el tener este tipo de patologías, lo cual parecer ser una de las fortalezas de la prueba de QTF, debido a que estos pacientes por lo general cursan con linfopenia, lo que disminuiría la producción de interferón gamma en los tubos de mitógeno (8), aunque claro esto no puede ser concluyente, debido a que estos pacientes además de presentar linfopenia también suelen estar bajo tratamiento inmunosupresor.

Un caso similar se presenta en los pacientes que viven con VIH, que son una población que debe ser tamizada para tuberculosis latente debido al riesgo de reactivación en algún periodo de la vida en lugares donde la prevalencia de TB latente sea mayor a 10% (33). Se han comparado TST y QFT, demostrando superioridad para el último estudio para el diagnóstico en esta población (34). En nuestro estudio se encontró que las personas que viven con VIH, la mayor parte presentaban un resultado determinado de quantiferon, sin embargo, al evaluar los CD4s, se encontró que del total de pacientes con resultado indeterminado el 70% (16/30) de estos presentaba un conteo de CD4 por debajo de 100 células con una tendencia a cifras más bajas en general, mediana 94 (RIC 21-205) comparándose con 532 (227-800) del grupo de QFT determinado, este hallazgo es compatible con otra cohorte realizada, donde se encontró que niveles bajos de CD4 eran el principal factor asociado al resultado indeterminado de los IGRA (35).

Por lo que se concluye que a bajos niveles de linfocitos la liberación de interferón Gamma es menor, llevando a un número mayor de resultados indeterminados, sin olvidar que la mayoría de estos pacientes con CD4s bajos, se encontraban aún sin lograr carga viral indetectable y/o en periodos de hospitalización, lo que aumenta el riesgo para el resultado mencionado.

El hecho de que la mayor parte de los pacientes tengan enfermedades crónicas, que requieren manejo hospitalario, inmunosupresor y se encuentre en un periodo “grave”, con afecciones bioquímicas, condiciona la posibilidad de una falta de

respuesta mitógeno persistente, otorgando el resultado indeterminado, esto es de suma importancia y se puede observar en nuestra **figura 3**. Donde se muestra que de un total de 129 muestras de pacientes con resultados indeterminados donde se pudo repetir la prueba tras 30 días un total de 49/129 (38%) persistía indeterminado; lo cual puede estar relacionado con la presencia de continuar con afecciones sistémicas o persistencia de uso de inmunosupresores, pero lo que es interesante es cómo se encontraron 80/129 muestras donde se pudo tener un resultado determinado, siendo 72/80 (90%) un resultado de QFT negativo y solo 8/80 (10%) positivo, lo que nos hace ver que el resultado indeterminado, salvo escenarios clínicos con afecciones radiográficas como granulomas calcificados no debería ser considerado como un resultado falso negativo.

Todo lo anterior mencionado es compatible con la cohorte más grande estados unidos donde se dio seguimiento a más 2,000,000 de pruebas de QFT incluyendo más de 30,000 pruebas con resultado indeterminado, encontrando en las muestras de seguimiento un resultado negativo en la mayor parte de las muestras, sugiriendo como causa la variabilidad del sistema inmune al momento de la prueba, pues al igual que en nuestro estudio, 95% de resultados fue debido baja respuesta a mitógeno (36) lo que refuerza que no se trata de una elevada respuesta en control nulo en el proceso de la prueba.

El estudio presenta algunas debilidades, como son la naturaleza retrospectiva del diseño, el no tener estudio de imagen o laboratorios de todos los pacientes al momento de la prueba, el no haber tenido los tiempos exactos de procesamiento de

las muestras el no poder repetir el QFT a todos los resultados indeterminados. Sin embargo, la posibilidad de haber incluido un número significativo de pacientes con enfermedades reumatológicas/ hematológicas/ neoplásicas, trasplantados y la posibilidad de poder incluir pacientes con COVID-19, son una de las principales fortalezas del estudio.

Como conclusión personal, el tamizar a los pacientes para tuberculosis latente es una buena práctica antes de iniciar tratamientos inmunosupresores que puedan ocasionar riesgo de reactivación. Sin embargo, este estudio demuestra que pese a las mejoras en los métodos de QFT, los pacientes que requieren hospitalización, presentan linfopenia, anemia o se encuentran en tratamiento inmunosupresor, al momento de la prueba pueden presentar un resultado de la prueba indeterminado, que deberá repetirse y ser interpretado con cautela para la mejor toma de decisiones. Además, nosotros encontramos que 60% de los resultados indeterminados en los que fue posible tomar una nueva muestra, tuvieron resultados determinados, siendo en un 90% un resultado negativo. Por lo que se sugiere tamizar a estos pacientes idealmente en periodos de enfermedad estable o de preferencia previo al inicio de inmunosupresión en los casos que sea posible, con el fin de presentar menos resultados indeterminados y no retrasar tratamientos. El solicitar estudios de tamizaje deberá realizarse idealmente al momento del diagnóstico y no retrasarlo a periodos de hospitalización o incluso esperar al egreso de los pacientes si su estado lo permite, donde podrán tomarse mejores decisiones al indicar tratamientos.

9. CONCLUSIÓN

Encontramos una frecuencia de resultado indeterminado de QFT®-Plus de 49%. Es más frecuente este hallazgo en aquellos con inmunosupresión, linfopenia grave, anemia y hospitalización. Consideramos que dicha información es útil para sugerir no realizar dicha prueba en los estados mencionados, para evitar las implicaciones clínicas, económicas que el repetirlo o no poder interpretarlo conlleva.

10. REFERENCIAS.

1. Kiazzyk S, Ball T. Latent tuberculosis infection: An overview. *Can Commun Dis Rep.* 2 de marzo de 2017;43(3/4):62-6.
2. Houben RMGJ, Dodd PJ. The Global Burden of Latent Tuberculosis Infection: A Re-estimation Using Mathematical Modelling. Metcalfe JZ, editor. *PLOS Med.* 25 de octubre de 2016;13(10):e1002152.
3. Bagcchi S. WHO's Global Tuberculosis Report 2022. *Lancet Microbe.* enero de 2023;4(1):e20.
4. Sterling TR, Njie G, Zenner D, Cohn DL, Reves R, Ahmed A, et al. Guidelines for the Treatment of Latent Tuberculosis Infection: Recommendations from the National Tuberculosis Controllers Association and CDC, 2020. *MMWR Recomm Rep.* 14 de febrero de 2020;69(1):1-11.
5. The TB/COVID-19 Global Study Group. Tuberculosis and COVID-19 co-infection: description of the global cohort. *Eur Respir J.* marzo de 2022;59(3):2102538.
6. Huaman MA, Sterling TR. Treatment of Latent Tuberculosis Infection—An Update. *Clin Chest Med.* diciembre de 2019;40(4):839-48.
7. Vassilopoulos D, Tsikrika S, Hatzara C, Podia V, Kandili A, Stamoulis N, et al. Comparison of Two Gamma Interferon Release Assays and Tuberculin Skin Testing for Tuberculosis Screening in a Cohort of Patients with Rheumatic Diseases Starting Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy ▽. *Clin Vaccine Immunol CVI.* diciembre de 2011;18(12):2102-8.
8. Fragoulis GE, Nikiphorou E, Dey M, Zhao SS, Courvoisier DS, Arnaud L, et al. 2022 EULAR recommendations for screening and prophylaxis of chronic and opportunistic infections in adults with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* junio de 2023;82(6):742-53.

9. Lee JE, Kim HJ, Lee SW. The clinical utility of tuberculin skin test and interferon- γ release assay in the diagnosis of active tuberculosis among young adults: a prospective observational study. *BMC Infect Dis.* 18 de abril de 2011;11(1):96.
10. Comparative Results of QuantiFERON-TB Gold In-Tube and QuantiFERON-TB Gold Plus Assays for Detection of Tuberculosis Infection in Clinical Samples [Internet]. [citado 7 de agosto de 2023]. Disponible en: <https://journals.asm.org/doi/epub/10.1128/jcm.01854-19>
11. Banaei N, Gaur RL, Pai M. Interferon Gamma Release Assays for Latent Tuberculosis: What Are the Sources of Variability? *J Clin Microbiol.* abril de 2016;54(4):845-50.
12. Shafeque A, Bigio J, Hogan CA, Pai M, Banaei N. Fourth-Generation QuantiFERON-TB Gold Plus: What Is the Evidence? *J Clin Microbiol.* 24 de agosto de 2020;58(9):e01950-19.
13. English_QFT_ELISA_R04_082016.pdf [Internet]. [citado 9 de agosto de 2023]. Disponible en: http://www.quantiferon.com/wp-content/uploads/2017/04/English_QFT_ELISA_R04_082016.pdf
14. Cho K, Cho E, Kwon S, Im S, Sohn I, Song S, et al. Factors Associated with Indeterminate and False Negative Results of QuantiFERON-TB Gold In-Tube Test in Active Tuberculosis. *Tuberc Respir Dis.* 2012;72(5):416.
15. Vajravelu RK, Osterman MT, Aberra FN, Roy JA, Lichtenstein GR, Mamtani R, et al. Indeterminate QuantiFERON-TB Gold Increases Likelihood of Inflammatory Bowel Disease Treatment Delay and Hospitalization. *Inflamm Bowel Dis.* 1 de enero de 2018;24(1):217-26.
16. Kaur M, Singapura P, Kalakota N, Cruz G, Shukla R, Ahsan S, et al. Factors That Contribute to Indeterminate Results From the QuantiFERON-TB Gold In-Tube Test in Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* octubre de 2018;16(10):1616-1621.e1.

17. Dixon WG, Suissa S, Hudson M. The association between systemic glucocorticoid therapy and the risk of infection in patients with rheumatoid arthritis: systematic review and meta-analyses. *Arthritis Res Ther.* 2011;13(4):R139.
18. Guidelines on the management of latent tuberculosis infection [Internet]. [citado 7 de agosto de 2023]. Disponible en: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789241548908>
19. Jeong Y, Min J. Impact of COVID-19 Pandemic on Tuberculosis Preventive Services and Their Post-Pandemic Recovery Strategies: A Rapid Review of Literature. *J Korean Med Sci.* 19 de enero de 2023;38(5):e43.
20. Extremes of Age Are Associated with Indeterminate QuantiFERON-TB Gold Assay Results [Internet]. [citado 9 de agosto de 2023]. Disponible en: <https://journals.asm.org/doi/epdf/10.1128/jcm.00814-14>
21. Jung HJ, Kim TJ, Kim HS, Cho YN, Jin HM, Kim MJ, et al. Analysis of predictors influencing indeterminate whole-blood interferon-gamma release assay results in patients with rheumatic diseases. *Rheumatol Int.* diciembre de 2014;34(12):1711-20.
22. B elard E, Semb S, Ruhwald M, Werlinrud AM, Soborg B, Jensen FK, et al. Prednisolone treatment affects the performance of the QuantiFERON gold in-tube test and the tuberculin skin test in patients with autoimmune disorders screened for latent tuberculosis infection. *Inflamm Bowel Dis.* noviembre de 2011;17(11):2340-9.
23. Sargin G, Őent rk T, Ceylan E, Telli M,  ildađ S, Dođan H. TST, QuantiFERON-TB Gold test and T-SPOT.TB test for detecting latent tuberculosis infection in patients with rheumatic disease prior to anti-TNF therapy. *Tuberk Ve Toraks.* junio de 2018;66(2):136-43.

24. The RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 25 de febrero de 2021;384(8):693-704.
25. Ward JD, Cornaby C, Schmitz JL. Indeterminate QuantiFERON Gold Plus Results Reveal Deficient Interferon Gamma Responses in Severely Ill COVID-19 Patients. *J Clin Microbiol*. 20 de septiembre de 2021;59(10):e0081121.
26. Solanich X, Fernández-Huerta M, Basaez C, Antolí A, Rocamora-Blanch G, Corbella X, et al. Clinical Significance of Indeterminate QuantiFERON-TB Gold Plus Assay Results in Hospitalized COVID-19 Patients with Severe Hyperinflammatory Syndrome. *J Clin Med*. 26 de febrero de 2021;10(5):918.
27. Torre A, Aliberti S, Castellotti PF, Cirillo DM, Grisolia A, Mangioni D, et al. Preliminary observations on IGRA testing for TB infection in patients with severe COVID-19 eligible for immunosuppressive therapy. *Respir Med*. diciembre de 2020;175:106204.
28. Shier KL. Elevated Rates of Indeterminate Results on QuantiFERON-TB Gold Plus in COVID-19 Patients. *J Clin Microbiol*. 20 de septiembre de 2021;59(10):e0141421.
29. Blot M, Bour JB, Quenot JP, Bourredjem A, Nguyen M, Guy J, et al. The dysregulated innate immune response in severe COVID-19 pneumonia that could drive poorer outcome. *J Transl Med*. 3 de diciembre de 2020;18(1):457.
30. Calabrese C, Overman RA, Dusetzina SB, Hajj-Ali RA. Evaluating Indeterminate Interferon- γ -Release Assay Results in Patients With Chronic Inflammatory Diseases Receiving Immunosuppressive Therapy. *Arthritis Care Res*. agosto de 2015;67(8):1063-9.
31. Kim KH, Kang JM, Ahn JG. Low-dose steroids are associated with indeterminate QuantiFERON-TB Gold In-Tube assay results in immunocompetent children. *Sci Rep*. 19 de marzo de 2021;11(1):6468.

32. Huang CT, Ruan SY, Tsai YJ, Kuo PH, Ku SC, Lee PL, et al. Effects of acute critical illnesses on the performance of interferon-gamma release assay. *Sci Rep.* 25 de enero de 2016;6(1):19972.
33. WHO consolidated guidelines on tuberculosis: Module 3: Diagnosis – Tests for tuberculosis infection [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2022 [citado 9 de agosto de 2023]. (WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK586676/>
34. Luetkemeyer AF, Charlebois ED, Flores LL, Bangsberg DR, Deeks SG, Martin JN, et al. Comparison of an interferon-gamma release assay with tuberculin skin testing in HIV-infected individuals. *Am J Respir Crit Care Med.* 1 de abril de 2007;175(7):737-42.
35. Oni T, Gideon HP, Bangani N, Tsekela R, Seldon R, Wood K, et al. Risk factors associated with indeterminate gamma interferon responses in the assessment of latent tuberculosis infection in a high-incidence environment. *Clin Vaccine Immunol CVI.* agosto de 2012;19(8):1243-7.
36. Bi C, Clark RB, Master R, Kapoor H, Kroll MH, Salm AE, et al. Retrospective Performance Analyses of over Two Million U.S. QuantiFERON Blood Sample Results. *Microbiol Spectr.* 3 de septiembre de 2021;9(1):e0009621.