

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE NUEVO LEON

FACULTAD DE MEDICINA



PREVALENCIA DE TUBERCULOSIS LATENTE EN PACIENTES CON COVID-19

Por

DRA. ANA FELIZHA LUCIO TREJO

**COMO REQUISITO PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN NEUMOLOGÍA Y MEDICINA CRÍTICA**

DICIEMBRE 2023

PREVALENCIA DE TUBERCULOSIS LATENTE EN PACIENTES CON COVID-19

Diciembre 2023

Aprobación de la tesis:



Dr. med. Luis Adrián Rendón Pérez
Director de tesis



Dr. med. Adrián Camacho Ortiz
Codirector de tesis



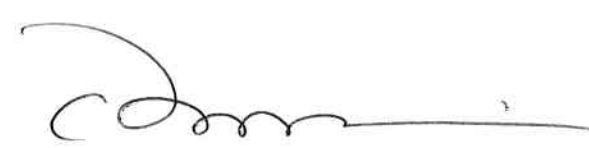
Dr. med. Homero Náñez Terreros
Jefe del Servicio de Neumología y Cuidados Intensivos



Dr. Julio Edgardo González Aguirre
Coordinador de Enseñanza del Servicio de
Neumología y Cuidados Intensivos



Dr. Juan Francisco Moreno Hoyos Abril
Coordinador de Investigación del Servicio de
Neumología y Cuidados Intensivos



Dr. med. Felipe Arturo Morales Martínez
Subdirector de Estudios de Posgrado

DEDICATORIA Y/O AGRADECIMIENTOS

A mi esposo Alejandro, quien ha recorrido el camino a mi lado los últimos 7 años incondicionalmente, es mi calma, mi consuelo, mi felicidad y mi hogar. Gracias por el apoyo y la paciencia, mis logros siempre serán nuestros.

A mi familia, especialmente Ana, Francisco, Leo, Fela y Lucy, por su inmenso apoyo a lo largo de mi vida, por creer en mí más que yo misma y por confiar en mí para ser mis primeros pacientes. También a Ramiro, quien ya no está en presencia, pero siempre está en mi corazón; fue el primer paciente terminal que dejé ir y la primera familia que acompañé en el proceso, la mía.

A mis casi hermanos Héctor y Jaime, mis colegas Neumólogos Intensivistas de generación, gracias por 6 años de aprender, compartir, reír y llorar juntos.

A mis amigos y colegas, gracias por sus enseñanzas y por compartir conmigo la alegría y las adversidades a lo largo de este proceso.

A mis maestros, gracias por su paciencia, por compartir conmigo su conocimiento y por alentarme a ser siempre mejor médico y persona.

Al Dr. med. Luis Adrián Rendón quien además de ser mi maestro de posgrado, me guio en cada paso en este trabajo, le agradezco infinitamente por siempre tener su puerta abierta.

Al personal y técnicos del área de CIPTIR, quienes participaron de manera incansable en este proyecto y fueron un gran catalizador para su realización.

A todos los pacientes que, en su momento de mayor vulnerabilidad, confiaron en mí para ser su médico. Gracias por permitirme aprender a través de ustedes a curar, pero también a escuchar, consolar, ser compasiva y empática.

TABLA DE CONTENIDO

CAPÍTULO I: Resumen	7
CAPÍTULO II: Introducción	8
CAPÍTULO III: Hipótesis.....	13
CAPÍTULO IV: Objetivos	14
CAPÍTULO V: Material y Métodos.....	15
CAPÍTULO VI: Resultados	20
CAPÍTULO VII: Discusión	30
CAPÍTULO VIII: Conclusión	33
CAPÍTULO IX: Bibliografía	34
CAPÍTULO X: Resumen Autobiográfico.....	38

INDICE DE TABLAS

Tabla	Página
Tabla 1 - Características de la población por grupo COVID.....	23
Tabla 2 – Características de la población y su relación con resultado de QFT®-Plus...	24
Tabla 3 – Prevalencia de QFT®-Plus por grupo.....	25
Tabla 4 – Días entre el diagnóstico de COVID y la toma de QFT®-Plus.....	26
Tabla 5 – Síntomas durante evento COVID y su relación con resultado de QFT®-Plus posterior.....	27
Tabla 6A – Tratamiento de COVID y su relación con resultado de QFT®-Plus.....	28
Tabla 6B – Tratamiento de COVID con esteroides y su relación con resultado de QFT®-Plus.....	29

LISTA DE ABREVIATURAS

ARN: Ácido ribonucleico

SIDA: Síndrome de inmunodeficiencia adquirida

TB: Tuberculosis

ITBL: Infección por tuberculosis latente

PPD: Protein purified derivative

IGRA: Pruebas de liberación de interferón gamma

OMS: Organización mundial de la salud

BCG: Bacillus Calmette-Guérin

QFT®-Plus: QuantiFERON-TB Gold PLUS

ESAT-6: Early secretory antigenic target 6 kD

CFP-10: 10-kDa culture filtrate protein

IFN- γ : Interferón- γ

ELISA: Enzimoimmunoanálisis de adsorción

VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana

TNF- α : Factor de necrosis tumoral alfa

Anti-TNF: Inhibidor de factor de necrosis tumoral

CAPÍTULO I

RESUMEN

Introducción: El SARS-CoV-2 es un β -coronavirus que en diciembre de 2019 produjo un grupo de casos de neumonía en Wuhan, China y que posteriormente desarrollo una pandemia mundial. La infección por tuberculosis latente (ITBL) es la presencia de respuesta inmune al antígeno de *Mycobacterium tuberculosis* sin evidencia clínica de tuberculosis activa. Con el daño severo en la respuesta inmune resultante de la infección por SARS-COV-2, así como el uso más amplio de esteroides sistémicos y otras terapias inmunosupresoras como tratamiento para pacientes con COVID-19, es esperado que esto pueda afectar de forma importante la epidemiología de la ya conocida epidemia mundial de tuberculosis y su evolución en el tiempo posterior a la pandemia, sobre todo en áreas endémicas como Monterrey, Nuevo León.

Objetivos: Conocer la prevalencia de tuberculosis latente en pacientes con COVID-19 utilizando QuantiFERON-TB Gold PLUS. Comparar la prevalencia de TBL en pacientes que padecieron COVID-19 y quienes no padecieron la mencionada enfermedad.

Material y métodos: Estudio transversal, observacional en el que se reclutaron 234 pacientes, 166 en el grupo COVID positivo y 68 en el grupo COVID negativo. Se midió QFT®-Plus en todos los sujetos y se calculó la prevalencia general y por grupo, se compararon.

Resultados: La prevalencia de tuberculosis latente en nuestra población general fue del 40.59%, no hubo diferencia estadística en la prevalencia en tuberculosis latente entre los pacientes que han padecido infección por SARS-COV-2 (43.97%) y los que nunca han padecido infección por este virus (32.35%).

CAPÍTULO II

INTRODUCCIÓN

En diciembre de 2019, se produjo un grupo de casos de neumonía causados por un coronavirus recién identificado en Wuhan, China. El SARS-CoV-2 es un β -coronavirus, que se encuentra envuelto de ARN de sentido positivo no segmentado, llamado también COVID-19.

Como enfermedad infecciosa aguda emergente, el COVID-19 se propaga principalmente a través del tracto respiratorio, por gotas, secreciones respiratorias y contacto directo. ⁽¹⁾ El periodo de incubación (tiempo desde la exposición hasta el inicio de síntomas) para COVID-19 es de 2 a 7 días. Aproximadamente 97.5% de los individuos que desarrollan síntomas lo harán en 11.5 días de infección. ⁽²⁾

En un estudio dirigido por el equipo del Prof. Nan-Shan Zhong, al tomar muestras de 1099 casos confirmados en laboratorio, se encontró que las manifestaciones clínicas comunes incluían fiebre (88,7%), tos (67,8%), fatiga (38,1%), producción de esputo (33,4%), dificultad para respirar (18,6%), dolor de garganta (13,9%) y dolor de cabeza (13,6%). Además, una parte de los pacientes manifestó síntomas gastrointestinales, con diarrea (3,8%) y vómitos (5,0%).

En los resultados de los exámenes de laboratorio, la mayoría de los pacientes tenían recuentos normales o disminuidos de glóbulos blancos, y linfocitopenia. Particularmente en los pacientes graves, el recuento de neutrófilos, dimero-D, urea sanguínea, y los niveles de creatinina fueron significativamente más altos, mientras

que el recuento de linfocitos continuó disminuyendo en el transcurso de la enfermedad de este grupo. ⁽³⁾

Además, la tomografía computarizada mostró patrón de vidrio despulido (56,4%) y opacidades bilaterales (51,8%), a veces con una morfología redondeada y una distribución pulmonar periférica, analizado por los pacientes del Quinto Hospital Afiliado, Universidad Sun Yat-Sen ⁽⁴⁾.

El manejo de estos pacientes se basa en medidas de soporte de la insuficiencia respiratoria hipoxémica aguda. ⁽²⁾ Se ha observado que el uso de corticoesteroides puede disminuir la mortalidad en los casos severos. ⁽⁵⁾ El efecto inmunosupresor de este medicamento puede causar reactivación de la infección de tuberculosis latente, por lo que es importante determinar si una persona que está recibiendo corticoesteroides como manejo terapéutico del COVID-19 está en riesgo de tuberculosis activa, especialmente en un entorno con tasa moderada a alta de tuberculosis como Monterrey, México.

La tuberculosis pulmonar es un problema de salud pública reemergente que ha tenido un gran impacto mundial. El resurgimiento de la enfermedad, su interacción con otros padecimientos, como el SIDA y la aparición de cepas multirresistentes ha generado un gran interés entre la comunidad científica por realizar estudios sobre sus formas de transmisión y métodos de prevención. ^(6,7) En 2015, la tuberculosis (TB) mató a 1.4 millones de personas. Mundialmente, se estima que 10.4 millones de personas han enfermado de TB en 2015: 5.9 millones son hombres, 3.5 millones son mujeres y 1.0 millón son niños. ⁽⁸⁾

La infección por tuberculosis latente (ITBL) se define como la presencia de respuesta inmune al antígeno de *Mycobacterium tuberculosis* sin evidencia clínica de tuberculosis activa, es decir, ausencia de síntomas y evidencia radiológica de enfermedad; la respuesta inmune puede hacerse evidente mediante la prueba de PPD (protein purified derivative) o pruebas de liberación de interferón gamma (IGRA). Este grupo de pacientes tienen un riesgo de 5 a 15% de desarrollar la enfermedad activa y volverse infecciosos a lo largo de su vida, ocurriendo en la mayoría de las personas dentro de los primeros 5 años de la primoinfección. ⁽⁹⁾

Se estima que aproximadamente un tercio de la población mundial (>2 billones de personas) se encuentran en la etapa latente de la infección ⁽¹⁰⁾. Actualmente, las incidencias anuales de infección varían de 4.2% en Sudáfrica ⁽¹¹⁾ y 1.7% en Vietnam ⁽¹²⁾ a 0.03% en Estados Unidos ⁽¹³⁾. La prevalencia estimada de ITBL en Estados Unidos en 2011-2012 fue de 4.4% medida por PPD ⁽¹⁴⁾. En México se desconoce la prevalencia de ITBL en población abierta. En un estudio de contactos con casos activos, en México, se encontró que hasta 34.1% tuvieron un PPD positivo. ⁽¹⁵⁾

En 2015, la OMS ha manifestado un creciente interés para diagnosticar y tratar ITBL, así como expandir esfuerzos a los países con alta incidencia. El manejo de ITBL es una de las intervenciones que pueden ayudar a los países a lograr el ambicioso objetivo de reducir en un 90% la incidencia en TB y 95% de reducción de las muertes por TB para el año 2035. ⁽¹⁶⁾

Existen dos métodos aceptados para el diagnóstico de tuberculosis latente: PPD, también conocida como tuberculina o prueba de Mantoux y los IGRA; ambos miden de manera indirecta la infección latente por medio de la respuesta de células T, lo que

revela la presencia de huésped sensibilizado al antígeno de *M. tuberculosis* ⁽¹⁷⁾. El PPD es una prueba intradérmica por la técnica de MANTOUX ⁽¹⁸⁾, es ampliamente utilizado y es una prueba barata, pero tiene poca especificidad en población vacuna con el Bacilo Calmette-Guérin (BCG) ya que es motivo de reactividad cruzada y tiene poca sensibilidad en pacientes inmunocomprometidos, su sensibilidad es de 77% y su especificidad de 97%. ⁽¹⁷⁾

Los IGRA comercialmente disponibles son QuantiFERON-TB Gold PLUS (QFT®-Plus) y ensayo T-SPOT.TB, son estudios más específicos, costosos y requieren más trabajo en laboratorio. QFT®-Plus es una prueba diagnóstica *in vitro* que usa péptidos de 3 antígenos: ESAT-6, CFP-10 que estimulan a las células T CD4 y CD8 en la sangre. La detección de interferón- γ (IFN- γ) por ELISA (ensayo por inmunoadsorción ligado a enzimas) es usado para identificar *in vitro* la respuesta de estos antígenos que son asociados con *Mycobacterium tuberculosis*. Los individuos infectados con *M. tuberculosis* poseen en su sangre linfocitos que reconocen los antígenos, este proceso de reconocimiento se traduce en la producción de la citoquina IFN- γ , su detección es la base de esta prueba. Esta prueba cuenta con una sensibilidad de 95.3% y una especificidad del 97.6%. ⁽¹⁹⁾

Se ha reconocido que los estados de inmunosupresión como los que ocurren con el uso de esteroides, en la infección por VIH, enfermedades reumatológicas, inhibidores TNF- α , neoplasias y postrasplantados incrementan substancialmente el riesgo de progresión de ITBL a TB activa, sobre todo por compromiso en la inmunidad celular. ⁽⁹⁾

Con el daño severo en la respuesta inmune resultante de la infección por SARS-COV-2, así como el uso más amplio de esteroides sistémicos y otras terapias

inmunosupresoras como tratamiento para pacientes con COVID-19, es esperado que esto pueda afectar de forma importante la epidemiología de la ya conocida epidemia mundial de tuberculosis y su evolución en el tiempo posterior a la pandemia, sobre todo en áreas endémicas como Monterrey, Nuevo León.

La OMS recomienda realizar el tamizaje para infección por tuberculosis latente en pacientes menores de 5 años en contacto con personas con TB pulmonar y personas infectadas con VIH. También establece que personas que comenzarán tratamiento con anti-TNF, enfermos sometidos a diálisis, personas que se preparan para trasplantes de órganos o hemáticos y enfermos de silicosis se beneficiarían de la identificación de tuberculosis latente y su tratamiento, por el aumento de riesgo que presentan para la progresión a tuberculosis activa. ⁽²³⁾

Sin embargo, la OMS aún no establece recomendaciones sobre el tamizaje de tuberculosis latente en pacientes con infección por SARS-COV-2, o si la infección por SARS-COV-2 y su tratamiento juega un papel en la prevalencia de ITBL.

Con base en lo anterior, podemos justificar la importancia de estudiar la prevalencia de infección por tuberculosis latente en pacientes con COVID-19 y posteriormente determinar el riesgo de reactivación en el seguimiento de los pacientes. Esto tendrá importantes implicaciones en la atención del paciente con COVID-19 y el desarrollo de medidas preventivas y de tratamiento.

Hay poca y contrastante evidencia del efecto de la pandemia en la prevalencia de tuberculosis latente en pacientes que han tenido COVID-19, durante y posterior a la pandemia en áreas endémicas de tuberculosis.

CAPÍTULO III

HIPÓTESIS

Hipótesis alterna

La prevalencia de tuberculosis latente en pacientes con COVID-19 es similar a la de la población general.

Hipótesis nula

La prevalencia de tuberculosis latente en pacientes con COVID-19 no es similar a la de la población general.

CAPÍTULO IV

OBJETIVOS

OBJETIVO PRIMARIO

Conocer la prevalencia de tuberculosis latente en pacientes con COVID-19 utilizando QuantiFERON-TB Gold PLUS.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

Comparar la prevalencia de TBL en pacientes que padecieron COVID-19 y quienes no padecieron la mencionada enfermedad.

CAPÍTULO V

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio: Estudio transversal, observacional.

Lugar de reclutamiento: Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”, UANL.

Número de pacientes: 234 sujetos

Duración del estudio: 3 años

Características de la población: Se considera la inclusión de todos los sujetos que cumplan con los criterios de selección. Se reclutarán a conveniencia sujetos que hayan padecido COVID-19 y sujetos que no hayan padecido COVID-19, todos mayores de 18 años que no presenten un estado de inmunosupresión.

Criterios de inclusión:

- Hombres y mujeres mayores de 18 años.
- Prueba de PCR y/o prueba de antígenos PANBIO de Abbott positiva para SARS-COV-2 o haber presentado sintomatología compatible con Covid-19, además de presentar asociación epidemiológica con casos confirmados como positivos para SARS-COV-2 (grupo de sujetos COVID positivo)
- Prueba de PCR y/o prueba de antígenos PANBIO de Abbott negativa para SARS-COV-2 (grupo de sujetos COVID negativo)

Criterios de exclusión:

- Pacientes con síntomas respiratorios sugestivos de tuberculosis activa.
- Pacientes con antecedente médico de tuberculosis.
- Pacientes con inmunosupresión por VIH, uso de inhibidores TNF- α , o antecedente de trasplante.

- **Criterios de eliminación:**
 - Pérdida de seguimiento.

METODOLOGÍA

Visita 1:

A los pacientes que cumplan criterios de inclusión al estudio, se le hará la invitación para participar y se llevará a cabo el proceso de consentimiento informado.

Se le explicará, en presencia de dos testigos, en qué consiste el estudio, los objetivos, beneficios y procedimientos a realizar. Se aclarará que su participación no afectará en ninguna forma su atención médica convencional y que no recibirá ninguna compensación económica por participar. Así mismo, se le explica que puede retirar su consentimiento para participar en cualquier momento, y esto tampoco tendrá afectación en su atención médica. Se aclararán dudas y se procederá a realizar la firma del formato de consentimiento informado.

Una vez realizado esto, se procede a revisar criterios de inclusión y exclusión.

Se recolectarán datos demográficos y se procederá a realizar una toma de muestra de 4 a 6 ml de sangre para el QuantiFERON-TB Gold PLUS el cual utiliza 4 tubos de recolección especializados, de manera que cuando la sangre sea tomada se inoculará 1 ml en cada tubo. Los tubos se incubarán de 16 a 24 horas a 37°C y posteriormente se centrifugarán. Se removerá el plasma y en él se cuantificará por ELISA la cantidad de IFN gamma liberado.

Visita 2:

Una vez que se tenga el resultado de QuantiFERON-TB Gold PLUS, se contactará nuevamente al paciente para hacerle entrega de éste. En caso de que el paciente se encuentre hospitalizado, se entregará su resultado al médico tratante. Se resolverá cualquier duda que tenga el paciente respecto a su resultado y a su participación en el estudio, y se da por terminada la visita. Si el paciente no presenta sintomatología, esta visita puede llevarse a cabo vía telefónica.

Las muestras sobrantes de sangre, posterior a su procesamiento, serán destruidas en base a la NOM-087-SEMARNAT-SSA1-2002.

El QuantiFERON-TB Gold PLUS se realizará una sola vez, al momento de ingreso al estudio, y será procesado en el laboratorio del Centro de Investigación de Prevención y Tratamiento de Infecciones Respiratorias (CIPTIR) siguiendo las instrucciones del fabricante. Los resultados se reportarán como positivos, negativos o indeterminados.

Si la prueba de tuberculosis llega a ser positiva o el paciente reporta datos clínicos de tuberculosis (fiebre, tos, sudoración nocturna, disnea, dolor en pecho, pérdida de peso, fatiga o debilidad) durante el estudio, se le dará una referencia a la Clínica de Tuberculosis del Hospital Universitario, donde será consultado sin ningún costo.

ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD

Este estudio se clasifica dentro de protocolo de investigación con riesgo mínimo (II).

La información personal del paciente que sea recabada se manejará de manera confidencial. Dicha información no tendrá nombre completo del paciente ni domicilio, y

para su identificación serán utilizadas iniciales y fecha de nacimiento, esto con la finalidad de garantizar la integridad científica de la investigación. El nombre del sujeto de investigación no será conocido fuera de la Institución al menos que lo requiera nuestra Ley.

El sujeto de investigación tiene el derecho de controlar el uso de sus datos personales de acuerdo con la Ley Federal de Protección de datos Personales en Posición de Particulares, así mismo de solicitar el acceso, corrección y oposición de su información personal. La solicitud será procesada de acuerdo con las regulaciones de protección de datos vigentes. Sin embargo, cierta información no podrá estar disponible hasta que el estudio sea completado.

ANÁLISIS DE DATOS

Cálculo del tamaño de la población

Se decidió muestra a conveniencia de aproximadamente 150 sujetos por grupo, de acuerdo con insumos disponibles, ya que no se contaba con estudios previos en la comunidad y es un estudio descriptivo.

Análisis estadístico e interpretación de la información

Se utilizará SPSS Versión 29.0.1.0 (SPSS, Inc., Amonk, NY). Se obtendrán frecuencias y porcentajes para las variables cualitativas. Las variables cuantitativas se describirán mediante medidas de tendencia central y dispersión, seleccionando media y desviación estándar para las variables con distribución normal y con mediana y rango intercuartil

para las variables con distribución no paramétrica. Se revisará la normalidad de los datos mediante Kolmogórov-Smirnov.

Para buscar una diferencia entre la presencia de tuberculosis latente entre la población con infección por el virus de SARS-COV2 y quienes no la tuvieron, se realizará una prueba de hipótesis, en caso de cumplir asunciones estadísticas se utilizará la prueba de chi cuadrada, en caso de que no se cumplan se utilizará la prueba exacta de Fisher. Para variables cuantitativas entre los distintos grupos de pacientes ANOVA o Kruskal Wallis según su distribución.

Se calculará la prevalencia de positividad del QuantiFERON-Gold Plus y se expresará en porcentaje. Se tomará como significancia estadística una $p < 0.05$ se considerará significativa.

CAPÍTULO VI

RESULTADOS

Se reclutaron 234 sujetos, mismos que cumplieron criterios para ser incluidos en la población de estudio.

Dentro de esta población, se clasificaron 166 pacientes en el grupo COVID positivo y 68 pacientes en el grupo COVID negativo. Las características de la población se describen en la **Tabla 1**. Comparando por los grupos COVID positivo y negativo mencionados; se encontró que el 59.63% en el grupo COVID positivo son mujeres y 40.37% son hombres, mientras que en el grupo COVID negativo el 60.49% son mujeres y 39.51% son hombres, con diferencia no significativa estadísticamente. Encontramos una media de edad de 35 años en el grupo COVID positivo y 32 años en el grupo COVID negativo, con significancia estadística, con una p de 0.022. En el grupo COVID positivo se encontró en la población cicatriz consistente con la administración de vacuna BCG en un 86.14% y 50.60% de los sujetos eran personal de salud; mientras que en el grupo COVID negativo se encontró cicatriz de BCG en un 83.82% y 36.76% eran personal de salud.

Entre las comorbilidades se valoraron Diabetes Mellitus, Hipertensión Arterial y Asma; en el grupo COVID positivo se encontraron 6.62%, 8.43% y 4.81% respectivamente; mientras que en el grupo COVID negativo se encontraron 2.94%, 0.00% y 5.88% respectivamente. Ninguno de los sujetos de estudio padecía EPOC.

Los signos vitales e IMC al momento del ingreso al estudio se registraron y se reporta la mediana en la **Tabla 1**, asociado al percentil 25-75; se encontró en el grupo COVID positivo una mediana de saturación de 97%, frecuencia respiratoria 18 rpm, frecuencia cardiaca de 78 lpm e IMC de 26.87 kg/m²; de la misma forma, se reporta en el grupo COVID negativo una mediana de saturación de 97%, frecuencia respiratoria 18 rpm, frecuencia cardiaca de 78 lpm e IMC de 25.02 kg/m².

Se describen también en la **tabla 2**, las características de la población, comparándolas de acuerdo con su resultado de QuantiFERON-TB Gold PLUS, no encontrando significancia estadística en la comparación de ninguna de las características.

Al buscar la prevalencia de tuberculosis latente detectada mediante el uso de QuantiFERON-TB Gold PLUS en pacientes con diagnóstico previo de COVID se encontró una prevalencia de 43.97%, la cual difería de la de los pacientes quienes nunca habían sido infectados con COVID con una prevalencia de 32.35%. Lo anterior representado en la **tabla 3**. Al revisar la población global se encontró una prevalencia de tuberculosis latente de 40.59% correspondiente a 95 sujetos de 234 estudiados.

Se estudió también la cantidad de días transcurridos entre el diagnóstico de COVID y la toma de QuantiFERON-TB Gold PLUS, encontrando una mediana de 241 días en el grupo de QFT®-Plus negativo o indeterminado y 253 en el grupo de QFT®-Plus positivo, con una p no significativa de 0.863, representado en la **tabla 4**.

Se registraron los síntomas que los sujetos presentaron durante su infección por COVID, siendo el más frecuente la fiebre tanto en pacientes con QFT®-Plus positivo

(44.21%), como indeterminado o negativo (30.21%). Seguido por la tos y cefalea igualmente en ambos grupos. Los datos se describen en la **tabla 5**.

Entre los pacientes COVID positivo, se estudió el tratamiento instaurado en el momento de su evento COVID encontrando que, de los 166 sujetos, 112 (67.46%) recibieron algún tipo de tratamiento. Entre los pacientes que recibieron tratamiento, el 80.35% recibió tratamiento sintomático, el 27.67% recibió tratamiento con esteroides sistémicos a cualquier dosis, el 20.53% recibió esteroides a dosis inmunosupresora (incluidos también en el subgrupo previo) la cual se definió como igual o equivalente a >0.5 mg/kg/día de Prednisona, y el 11.60% recibió tratamiento antibiótico durante su episodio de infección COVID.

Se estudió también la relación del tratamiento el resultado posterior de QFT®-Plus, lo encontrado se representa en la **tabla 6A**; el 30.43% de los pacientes que en su infección por COVID recibieron esteroide a dosis inmunosupresora, resultaron posteriormente con tuberculosis latente. No se encontró significancia estadística.

Con enfoque en los pacientes que recibieron tratamiento con esteroides tanto en cualquier dosis, como dosis inmunosupresora, represento en esta tabla las poblaciones tanto en tratamiento con y sin esteroide, como con y sin esteroide a dosis inmunosupresora; las cuales se analizaron en tablas cruzadas de 2 x 2 con prueba exacta de Fisher encontrando 0.135 y 0.342 respectivamente, no estadísticamente significativo. Se representan los resultados en la **tabla 6B**.

Tabla 1 - Características de la población por grupo COVID.

Características de la población	COVID positivo (n=166)	COVID negativo (n=68)	Valor de p
Mujeres, n (%)	99 (59.63%)	41 (60.49%)	0.899
Edad, mediana (p25-p75) **	35 (26-44)	32 (24-37)	0.022
Cicatriz BCG, n (%)	143 (86.14%)	57 (83.82%)	0.584
Personal de salud, n (%)	84 (50.60%)	25 (36.76%)	0.072
Comorbilidades			
Diabetes mellitus tipo 2, n (%)	11 (6.62%)	2 (2.94%)	0.356
*			
Hipertensión arterial sistémica, n (%) *	14 (8.43%)	0 (0.00%)	0.012
Asma, n (%) *	8 (4.81%)	4 (5.88%)	0.750
Clinimetría al ingreso al estudio			
Saturación de O ₂ , mediana (p25-p75)	97 (96 – 98)	97 (96 – 98)	0.117
Frecuencia respiratoria, mediana (p25-p75)	18 (17 – 20)	18 (17 – 20)	0.584
Frecuencia cardíaca, mediana (p25-p75)	78 (70.2 – 82)	78 (70.5 – 82.5)	0.765
IMC, mediana (p25-p75)**	26.87 (23.14 – 29.61)	25.02 (21.62-28.30)	0.043

*Prueba exacta de Fisher

Tabla 2 – Características de la población y su relación con resultado de QFT®-**Plus.**

	QFT®-Plus indeterminado o negativo (n=139)	QFT®-Plus positivo (n=95)	Valor de p
Mujer, n (%)	88 (58.82%)	52 (54.73%)	.189
Caso COVID, n (%)	92 (66.18%)	73 (76.84%)	.093
Cicatriz BCG, n (%)	116 (83.45%)	84 (88.42%)	.348
Personal de salud, n (%)	59 (42.44%)	49 (51.57%)	.146
Diabetes mellitus, n (%)	9 (6.47%)	4 (4.21%)	.458
Hipertensión arterial, n (%)	10 (7.19%)	4 (4.21%)	.345
Asma, n (%)	8 (5.75%)	4 (4.21%)	.766

Tabla 3 – Prevalencia de QFT®-Plus por grupo.

Resultado QFT®-Plus	COVID positivo (n=166)	COVID negativo (n=68)	Valor de p
Positivo, n (%)	73 (43.97%)	22 (32.35%)	0.093
Indeterminado, n (%)	6 (3.61%)	6 (8.82%)	0.103
Negativo, n (%)	87 (52.40%)	40 (58.82%)	0.351

Tabla 4 – Días entre el diagnóstico de COVID y la toma de QFT®-Plus.

	QFT®-Plus negativo o indeterminado	QFT®-Plus positivo	Valor de p
Días, mediana (p25-p75)	241 (152-401)	253 (162-489)	0.863

Tabla 5 – Síntomas durante evento COVID y su relación con resultado de QFT®-Plus posterior.

	QFT®-Plus indeterminado o negativo (n=139)	QFT®-Plus positivo (n=95)	Valor de p
Tos, n (%)	34 (24.46%)	24 (25.26%)	0.889
Fiebre, n (%)	42 (30.21%)	42 (44.21%)	0.028
Cefalea, n (%)	38 (27.33%)	24 (25.26%)	0.724
Odinofagia, n (%)	9 (6.47%)	15 (15.78%)	0.021
Artralgias, n (%)	9 (6.47%)	7 (7.36%)	0.790
Mialgias, n (%)	17 (12.23%)	14 (14.73%)	0.579
Anosmia, n (%)	27 (19.42%)	13 (13.68%)	0.252
Ageusia/disgeusia, n (%)	14 (10.07%)	7 (7.36%)	0.477
Rinorrea, n (%)	23 (16.54%)	16 (16.84%)	0.953
Malestar general, n (%)	28 (20.14%)	16 (16.84%)	0.526
Disnea, n (%)	14 (10.07%)	7 (7.36%)	0.477

Tabla 6A – Tratamiento de COVID y su relación con resultado de QFT®-Plus.

Tipo de tratamiento	COVID positivo con tratamiento (112)	QFT®-Plus negativo o indeterminado	QFT®-Plus positivo	Valor de p
Tratamiento sintomático, n (%)	90 (80.35%)	54 (60%)	36 (40%)	0.801
Tratamiento esteroide, n (%)	31 (27.67%)	22 (70.96%)	9 (29.03%)	0.135
Esteroides a dosis inmunosupresora, n (%)	23 (20.53%)	16 (69.56%)	7 (30.43%)	0.342
Tratamiento antibiótico, n (%)	13 (11.60%)	9 (69.23%)	4 (30.76%)	0.698

Tabla 6B – Tratamiento de COVID con esteroides y su relación con resultado de QFT®-Plus.

Tipo de tratamiento	COVID positivo con tratamiento (112)	QFT®-Plus negativo o indeterminado	QFT®-Plus positivo	Valor de p
Tratamiento con esteroide, n (%)	31 (27.67%)	22 (70.96%)	9 (29.03%)	0.135
Tratamiento no esteroide, n (%)	81 (72.33%)	44 (54.32%)	37 (45.67%)	
Esteroide a dosis inmunosupresora, n (%)	23 (20.53%)	16 (69.56%)	7 (30.43%)	0.342
Tratamiento no esteroide a dosis inmunosupresora, n (%)	89 (79.47%)	50 (56.17%)	39 (43.82%)	

CAPÍTULO VII

DISCUSIÓN

Nuestros resultados comparan en las características de la población 2 grupos discordantes en cantidad de sujetos; sin embargo, entre ellos se encontró que la mayoría de las características son similares con la excepción de edad e hipertensión arterial. La media de edad es baja, lo que se traduce en una población joven y que puede explicar la baja prevalencia de comorbilidades.

La prevalencia de ITBL en pacientes que han padecido COVID-19 (43.97%) y que no lo han padecido nunca (32.35%), con una diferencia entre ellos no estadísticamente significativa en nuestro estudio, mismo que fue realizado en un entorno con una tasa moderada-alta de Tuberculosis (Monterrey, Nuevo León). Con una prevalencia general de 40.59%, la cual traducimos como elevada.

A pesar de que, en los últimos 20 años, de forma mundial se había reportado una disminución gradual de la prevalencia de tuberculosis latente⁽²⁴⁾; en los últimos 3 años, ha existido una menor detección de TB activa y por supuesto latente, debido a la redirección del recurso económico, de infraestructura y humano hacia la pandemia por COVID-19; esto llevó a la detección de menos casos de manera mundial aparentando menor incidencia y prevalencia. Sin embargo, lejos de ser un avance en el control de la tuberculosis, es un retroceso que nos costará en los próximos años en la evolución de epidemia de tuberculosis⁽²⁵⁾. Posterior a los esfuerzos relacionados con la pandemia, se han retomado los esfuerzos para el control de la tuberculosis.

Es importante conocer esta información, en cuestión de SARS-COV-2 debido a la discusión de aumento del riesgo de severidad de la infección del SARS-COV-2 en pacientes que cursan una coinfección por tuberculosis y el virus; y en cuestión de tuberculosis, debido a la discusión relacionada con el efecto de la inmunosupresión propia del virus SARS-COV-2 en sus diferentes escenarios de severidad, que pueden llevar a la reactivación de la tuberculosis latente; así como los tratamientos implementados para el manejo de la respuesta inflamatoria en las formas severas de la infección por SARS-COV-2, mismos que son inmunosupresores y que también pueden llevar a la reactivación de la tuberculosis latente. Lo anterior puede contribuir a cambios en la epidemiología y descontrol de la tuberculosis, alejándonos aun más de la meta mundial.

En un estudio observacional de 36 casos COVID-19 de Shenyang, China, se encontró que el antecedente de tuberculosis, tanto activa como latente, es un factor de riesgo importante para la infección por SARS-CoV-2. Los pacientes del estudio con tuberculosis activa o latente eran más susceptibles al SARS-CoV-2, y el desarrollo y progresión de los síntomas COVID-19 fueron más rápidos y graves. ⁽²⁰⁾

En un estudio observacional prospectivo hecho en India por Madan et al, se evaluó ITBL en 60 pacientes con infección por SARS-COV-2 y su relación con la severidad de la enfermedad; reportaron una prevalencia en este grupo de pacientes de 25% de PPD positivo, encontrando además más ITBL en pacientes con infección por SARS-COV-2 no severa (40%), que en infección severa (4%).⁽²¹⁾ En Italia, se realizó por Torre et al. un estudio observacional retrospectivo en 5 centros, en donde se estudiaron pacientes con infección por SARS-COV-2 severa, elegibles para terapia inmunosupresora y a

335 de ellos, se les realizó QuantiFERON-TB GOLD Plus; se reportaron 5.7% resultados positivos y 36.4% resultados indeterminados. No se pudo reportar evolución a TB activa debido a la poca información disponible de la evolución de los pacientes.

⁽²²⁾ Ambos estudios sugieren disminución de la detección de ITBL en pacientes con infección por SARS-COV-2 activa en su forma severa, debido a daño en la respuesta inmune, misma que no se evidenció en pacientes con formas menos severas. Las prevalencias de ITBL reportadas en estos estudios, tienen similitud con las reportadas en sus respectivas áreas previo al inicio de la pandemia.

Al menos en este estudio no se encontró asociación de los tratamientos con el estado de tuberculosis latente posterior a su recuperación. No se valoró el efecto de los tratamientos en la reactivación de ITBL, entre la población estudiada un porcentaje bajo de pacientes tuvo infección severa y/o recibió tratamientos inmunosupresores.

Estos datos, en un área endémica como es la nuestra y en la que no hay reportes previos al respecto, es relevante para contribuir en construir la mejor práctica médica, desde la prevención, hasta el control de una enfermedad que es prevenible, tratable y que aqueja a nuestra comunidad.

Nuestro estudio tiene algunas limitaciones, debido al comportamiento de la pandemia durante el reclutamiento del estudio, fue aumentando la cantidad de pacientes COVID-19 positivo reclutados y se vio dificultado el reclutamiento de pacientes que nunca hubieran padecido una infección por el virus, esto se derivó en grupos discordantes en cantidad.

CAPÍTULO VIII

CONCLUSIÓN

La prevalencia de tuberculosis latente en nuestra población general fue del 40.59%, no hubo diferencia en la prevalencia entre los pacientes que han padecido infección por SARS-COV-2 y los que nunca han padecido infección por este virus. No hay diferencia significativa en la prevalencia de tuberculosis latente entre los pacientes que recibieron y no recibieron esteroides sistémicos como tratamiento para la infección por SARS-COV-2.

CAPÍTULO IX

BIBLIOGRAFÍA

1. Yan-RongGuo, Qing-DongCao, Zhong-SiHong, Yuan-YangTan, Shou-DengChen, Hong-JunJin, et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak – an update on the status. *Military Medical Research* 2020; 7:11. doi.org/10.1186/s40779-020-00240-0
2. W. Joost Wiersinga, MD, PhD; Andrew Rhodes, MD, PhD; Allen C. Cheng, MD, PhD; Sharon J. Peacock, PhD; Hallie C. Prescott, MD, MSc. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) A Review. *JAMA* 2020 doi:10.1001/jama.2020.12839
3. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>.
4. Chung M, Bernheim A, Mei X, Zhang N, Huang M, Zeng X, et al. CT imaging features of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV). *Radiology.* 2020;200230. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200230>
5. The RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 — Preliminary Report. *NEJM* 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2021436
6. Bacakoğlu F, Başoğlu OK, Cok G, Sayiner A, Ateş M. Respiration Pulmonary tuberculosis in patients with diabetes mellitus. 2001;68(6):595-600. PMID: 11786714
7. Bashar M, Alcabes P, Rom WN, Condos R. Increased incidence of multidrug-resistant tuberculosis in diabetic patients on the Bellevue. *Chest Service*, 1987 to

- 1997.Chest. 2001 Nov;120(5):1514-9. PMID: 11713128 [PubMed - indexed for MEDLINE]
8. World Health Organization. Global Tuberculosis Report, 2016. 21 st ed. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2016.
 9. Getahun H, Matteelli A, Chaisson RE, Raviglione M. Latent Mycobacterium tuberculosis infection. *New Engl J Med*. 2015;372(22):2127–35.
 10. Corbett EL, Watt CJ, Walker N, et al. The growing burden of tuberculosis: global trends and interactions with the HIV epidemic. *Arch Intern Med* 2003; 163:1009-21.
 11. Shanaube K, Sismanidis C, Ayles H, et al. Annual risk of tuberculous infection using different methods in communities with a high prevalence of TB and HIV in Zambia and South Africa. *PLoS One* 2009; 4(11): e7749.
 12. Hoa NB, Cobelens FG, Sy DN, Nhung NV, Borgdorff MW, Tiemersma EW. First national tuberculin survey in Vietnam: characteristics and association with tuberculosis prevalence. *Int J Tuberc Lung Dis* 2013; 17: 738-44.
 13. Daniel TM, Debanne SM. Estimation of the annual risk of tuberculosis infection for white men in the United States. *J Infect Dis* 1997; 175: 1535-7.
 14. Mancuso, J., Diffenderfer, J., Ghassemieh, B., Horne, D. and Kao, T. (2016). The Prevalence of Latent Tuberculosis Infection in the United States. *Am J Respir Crit Care Med*, 194(4), pp.501-509.
 15. Serrano-Escobedo, C., Enciso-Moreno, J. and Monárrez-Espino, J. (2013). Performance of Tuberculin Skin Test Compared to QFT-IT to Detect Latent TB Among High-risk Contacts in Mexico. *Archives of Medical Research*, 44(3), pp.242-248.

16. World Health Organization. Global Tuberculosis Report, 2015. 20th ed. Geneva, Switzerland:World Health Organization; 2015.
17. O'Garra A, Redford PS, McNab FW, Bloom CI, Wilkinson RJ, Berry MP. The immune response in tuberculosis. *Annu Rev Immunol* 2013; 31: 475-527.
18. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. This official statement of the American Thoracic Society was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. This is a Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS) and the Centers for Disease Control and Prevention (CDC). This statement was endorsed by the Council of the Infectious Diseases Society of America (IDSA), September 1999, and the sections of this statement. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161(4 Pt 2):S221-S247. doi: 10.1164/ajrccm.161.supplement_3.ats600
19. QuantiFERON-TB Gold Plus, ELISA Package Insert, QUIAGEN.
<http://www.quantiferon.com/irm/content/PI/QFT/PLUS/2PK-Elisa/UK.pdf>.
20. Chen Y, Wang Y, Fleming J, et al. Active or latent tuberculosis increases susceptibility to COVID-19 and disease severity. *MedRxiv* 2020.
<https://doi.org/10.1101/2020.03.10.20033795>
21. Madan M, Baldwa B, Raja A, et al. (November 25, 2021) Impact of Latent Tuberculosis on Severity and Outcomes in Admitted COVID-19 Patients. *Cureus* 13(11): e19882. DOI 10.7759/cureus.19882
22. Torre A, Aliberti S, Castellotti PF, Cirillo DM, Grisolia A, Mangioni D, Marchetti G, Rossotti R, Santus P, Besozzi G, Villa S, Codecasa LR; Milan TB-COVID-19 study group. Preliminary observations on IGRA testing for TB infection in patients with severe COVID-19 eligible for immunosuppressive therapy. *Respir Med.* 2020

Dec;175:106204. doi: 10.1016/j.rmed.2020.106204. Epub 2020 Nov 6. PMID: 33186846; PMCID: PMC7645275.

23. WHO. Latent TB Infection: Updated and consolidated guidelines for programmatic management. <https://www.who.int/tb/publications/2018/latent-tuberculosis-infection/en/> Last accessed July 28th, 2020.
24. Ding C, Hu M, Guo W, Hu W, Li X, Wang S, Shangguan Y, Zhang Y, Yang S, Xu K. Prevalence trends of latent tuberculosis infection at the global, regional, and country levels from 1990-2019. *Int J Infect Dis.* 2022 Sep;122:46-62. doi: 10.1016/j.ijid.2022.05.029. Epub 2022 May 13. PMID: 35577247.
25. Shariq M, Sheikh JA, Quadir N, et al. COVID-19 and tuberculosis: the double whammy of respiratory pathogens. *Eur Respir Rev* 2022; 31: 210264 [DOI: 10.1183/16000617.0264-2021].

CAPÍTULO X

RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO

Dra. Ana Felizha Lucio Trejo

Universidad Autónoma de Nuevo León

Candidata al grado de MÉDICO ESPECIALISTA en

Neumología y Medicina Crítica

Título de tesis: Prevalencia de Tuberculosis Latente en pacientes con COVID-19.

Número de páginas: 38 páginas.

Área de estudio: Ciencias de la salud, Neumología.

Biografía:

Datos personales: Nacida en la ciudad de Monterrey, Nuevo León el 12 de marzo de 1993, hija de Ana Felisa Trejo Cantú y Francisco Lucio Cantú.

Educación: Licenciatura en Médico Cirujano y Partero en la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Nuevo León de Agosto del 2010 a Julio del 2016. Servicio Social de Agosto del 2016 a Julio del 2017 en la Secretaría de Salud de Nuevo León, Jurisdicción 4 y Microred 3.

Inicio de estudios de posgrado en el programa de especialización de entrada directa de Neumología y Medicina Crítica en el Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”.