

**TRABAJO FIN DE MÁSTER:
“IMPACTO DE LA UTILIZACIÓN DE
FÁRMACOS INMUSUPRESORES EN
LA COVID-19 SOBRE LA
REACTIVACIÓN DE INFECCIÓN
TUBERCULOSA LATENTE Y VIRUS DE
LA HEPATITIS B”**



Curso 2022-2023

ALUMNO: José Antonio Peregrina Rivas

TUTOR: Emilio Guirao Arrabal

CO-TUTOR: Francisco Mariano Jover Díaz

ANÁLISIS ESTADÍSTICO: Miguel Ángel Montero Alonso

RESUMEN/ABSTRACT.

Existe evidencia del beneficio en términos de mortalidad que supone el uso de distintos fármacos inmunosupresores para tratar las formas graves de la enfermedad por SARS-CoV-2 (COVID-19). Aunque el uso crónico de estos fármacos aumenta el riesgo de reactivar infecciones latentes como *Mycobacterium tuberculosis* (MT) o virus de la B (VHB), existe poca evidencia acerca del riesgo que supone su empleo durante cortos períodos de tiempo, como en la COVID-19. Para esclarecer esto, se llevó a cabo un estudio de cohortes retrospectivo con 310 pacientes hospitalizados por COVID-19 en el Hospital San Cecilio de Granada. Todos presentaban un estudio de infección tuberculosa latente (ITL) con ensayo de liberación de interferón γ (IGRA) realizado durante el ingreso: 233 con resultado negativo, 38 positivo y 39 indeterminado. 68 pacientes tenían además un estudio serológico frente a VHB: 1 tenía infección crónica y 38 una infección pasada. Tras dos años de seguimiento, 2 pacientes, usuarios de corticoterapia crónica, habían desarrollado tuberculosis (TB) pulmonar, y no se identificó ningún caso de reactivación de VHB. Se necesitan estudios más amplios para conocer el papel de los inmunosupresores utilizados en la COVID-19 en la reactivación de estas infecciones.

There is evidence of the benefit in terms of mortality of the use of different immunosuppressive drugs to treat severe forms of SARS-CoV-2 disease (COVID-19). Although the chronic use of these drugs increases the risk of reactivating latent infections such as *Mycobacterium tuberculosis* (MT) or B virus (HBV), there is little evidence about the risk posed by their use for short periods of time, such as in COVID-19. To clarify this, a retrospective cohort study was carried out with 310 patients hospitalized for COVID-19 at the San Cecilio Hospital in Granada. All had a study of latent tuberculosis infection (LTI) with interferon γ release assay (IGRA) performed during admission: 233 with negative results, 38 positive and 39 indeterminate. 68 patients also had a serological study against HBV: 1 had a chronic infection and 38 a past infection. After two years of follow-up, 2 patients, users of chronic corticosteroid therapy, had developed pulmonary tuberculosis (TB), and no case of HBV reactivation was identified. Larger studies are needed to determine the role of immunosuppressants used in COVID-19 in the reactivation of these infections.

PALABRAS CLAVE/KEY WORDS.

- COVID-19, inmunosupresores, tuberculosis, virus de hepatitis B.
- COVID-19, immunosuppressants, tuberculosis, hepatitis B virus.

ÍNDICE

I. ABREVIATURAS EMPLEADAS	Página 3
II. CUERPO DEL TRABAJO	
1. INTRODUCCIÓN Y ESTADO DE LA CUESTIÓN	Página 5
2. JUSTIFICACIÓN	Página 9
3. HIPÓTESIS	Página 10
4. OBJETIVOS	Página 10
5. MATERIAL Y MÉTODOS	Página 10
a. Diseño y sujetos de estudio	Página 10
b. Plan de trabajo	Página 11
c. Financiación	Página 11
d. Consideraciones éticas	Página 12
e. IGRA para <i>MT</i>	Página 12
f. Serología frente a VHB	Página 12
g. Análisis estadístico	Página 12
6. RESULTADOS	Página 13
7. DISCUSIÓN.....	Página 18
a. Análisis e interpretación de resultados	Página 18
b. Dificultades y limitaciones	Página 22
c. Fortalezas	Página 22
8. CONSIDERACIONES FINALES Y CONCLUSIONES	Página 23
9. APLICABILIDAD Y TRANSFERENCIA	Página 23
III. BIBLIOGRAFÍA	Página 24
IV. ANEXOS	
1. Anexo 1: Variables obtenidas	Página 29
2. Anexo 2: Quantiferon TB Gold Plus	Página 30

I. ABREVIATURAS EMPLEADAS

- ADN-VHB: carga viral de virus de la hepatitis B.
- Anti-Hbc: anticuerpo contra el core del virus de la hepatitis B.
- Anti-Hbs: anticuerpo contra el antígeno de superficie del virus de la hepatitis B.
- AR: artritis reumatoide.
- BCG: bacilo de Calmette-Guérin.
- CLIA: inmunoensayos de quimioluminiscencia.
- COVID-19: enfermedad del coronavirus del año 2019 (del inglés, coronavirus disease 19).
- ELISA: ensayos inmunoabsorbentes ligados a enzimas.
- EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
- ERC: enfermedad renal crónica.
- HbsAg: antígeno de superficie del virus de la hepatitis B.
- IFN- γ : interferon gamma
- IGRA: ensayo de liberación de interferón (del inglés, interferon gamma release assay).
- Il-6: interleucina 6.
- IL-1: interleucina 1.
- INH: isoniazida.
- ITL: infección tuberculosa latente.
- *MT*: Mycobacterium tuberculosis.
- OMS: Organización Mundial de la Salud.
- PCR: reacción en cadena de la polimerasa.
- QFT-Plus: Quantiferon-TB Gold Plus.
- RIF: rifampicina.

- RPT: rifapentina.
- SARS-CoV-2: coronavirus de tipo 2 causante del síndrome respiratorio agudo severo (del inglés, severe acute respiratory syndrome coronavirus 2).
- SDRA: síndrome de distrés respiratorio agudo.
- TB: tuberculosis.
- TNF: factor de necrosis tumoral.
- VHB: virus de la hepatitis B.
- VHC: virus de la hepatitis C.
- VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.
- VMI: ventilación mecánica invasiva.



II. CUERPO DEL TRABAJO

1. INTRODUCCIÓN Y ESTADO DE LA CUESTIÓN

La COVID-19 es una enfermedad de espectro clínico muy variado, que abarca desde infecciones asintomáticas hasta neumonías graves con fracaso respiratorio y necesidad de ventilación mecánica invasiva (VMI) (1). Está producida por un coronavirus llamado SARS-CoV-2, que se transmite fundamentalmente a través de aerosoles y tiene como diana las células caliciformes de la nariz, los neumocitos tipo II alveolares y las células intestinales (2). A partir de estas células el virus se replica y disemina por el organismo, afectando en la mayoría de casos a la vía aérea superior y, con menos frecuencia, a la vía aérea inferior, en forma de neumonía. Además de esto, el virus puede estimular en exceso el sistema inmune y generar, aproximadamente al décimo día del comienzo de los síntomas, una liberación masiva de citoquinas inflamatorias que conlleve al desarrollo de un síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA)(3). Factores como tener sesenta años o más, el sexo masculino, la raza negra o la presencia de inmunodeficiencias previas contribuyen a la aparición del SDRA (4).

El tratamiento de la COVID-19 ha dependido, por tanto, de la fase de la enfermedad en que se encontrasen los pacientes: antivirales en la fase de replicación vírica inicial e inmunosupresores en la fase de inflamación posterior. Dentro de los antivirales han destacado remdesivir y nirmatrelvir-ritonavir (3,5), aunque han sido los inmunosupresores los fármacos más ampliamente utilizados durante la pandemia, especialmente los glucocorticoides. En este sentido, un ensayo demostró que la administración de 6 mg de dexametasona durante como máximo diez días en pacientes afectados de COVID-19 que necesitaban VMI o suplementación de oxígeno reducía la mortalidad en comparación con los cuidados sanitarios habituales (6). Aunque en los primeros meses de pandemia se sugirió que el empleo dosis mayores de corticoides podrían mejorar el pronóstico de los pacientes (7,8), un ensayo clínico aleatorizado posterior concluyó que los pacientes con hipoxemia que reciben 6 mg de dexametasona diarios durante diez días (o menos, si eran dados de alta antes) tienen una mortalidad menor que los que reciben dosis más altas (9).

Otro fármaco inmunosupresor empleado durante la pandemia ha sido tocilizumab, un anticuerpo monoclonal dirigido contra el receptor soluble y de membrana de la interleucina 6 (IL-6). Dos ensayos clínicos demostraron que su uso en

pacientes hospitalizados reduce la probabilidad de progresión a VMI y muerte en comparación con el tratamiento estándar (10,11). En ambos estudios, los beneficios obtenidos con tocilizumab fueron adicionales a los de los corticoides sistémicos.

Sarilumab, un anticuerpo monoclonal dirigido contra el receptor de membrana de IL-6, ha mostrado resultados prometedores en pacientes con COVID-19 en estudios pequeños, pero se necesita mayor evidencia sobre su eficacia y seguridad (12).

Otro inmunosupresor utilizado durante la pandemia ha sido anakinra, inhibidor del receptor I de la interleucina 1 (IL-1). Aunque no se demostró que disminuyera la mortalidad al compararlo con el tratamiento estándar en un ensayo clínico (13), sí pudo observarse este efecto en un subgrupo de pacientes con niveles elevados de receptor soluble del activador del plasminógeno de la urokinasa en un estudio posterior (14).

Finalmente, baricitinib, inhibidor de la Janus quinasa, ha demostrado su eficacia para reducir el tiempo de recuperación y la mortalidad en pacientes hospitalizados por COVID-19 en dos ensayos clínicos (15,16).

El efecto inmunosupresor de estos fármacos se debe a su acción inhibitoria en distintos puntos del sistema inmune, lo que tiene como contrapartida el aumento del riesgo de sobreinfecciones, infecciones oportunistas y reactivación de infecciones latentes, como las de *MT* o VHB. Los corticoides, por su parte, bloquean la diferenciación de los macrófagos, impiden la acción de los neutrófilos, producen linfopenia e interfieren en la maduración de las células dendríticas. No obstante, existen controversias sobre qué dosis y duración de tratamiento corticoideo son necesarias para aumentar el riesgo de este tipo de infecciones de manera sustancial (17). En cuanto a la inhibición selectiva de IL-1, se ha observado una mayor tasa de infecciones graves y oportunistas en pacientes con artritis reumatoide (AR) que recibieron tratamiento crónico con anakinra, especialmente si era concomitante al uso de corticoides (18). En lo que respecta a la inhibición de IL-6, se ha observado un aumento del riesgo de neumonía, gastroenteritis e infecciones del tracto urinario en adultos con AR tratados con tocilizumab de forma crónica, sobre todo si tienen edad avanzada, son diabéticos o han sido tratados previamente con inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF) α (19). En cuanto al riesgo de enfermedad por VHB o virus de la C (VHC) por el empleo de tocilizumab, únicamente se han publicado algunos informes de casos o series de casos en la literatura (20), aunque un documento de consenso consideró que aumenta de manera significativa el riesgo de reactivación de VHB. En cuanto al desarrollo de TB,

este mismo documento de consenso atribuyó un riesgo elevado al empleo crónico de tocilizumab e incierto al uso crónico de anakinra (21).

De las infecciones latentes, merece especial interés por su frecuencia y posibilidad de cribado, la de *MT complex* (*Mycobacterium africanum*, *bovis*, *caprae* y *tuberculosis*). Entre los principales factores de riesgo para reactivación de esta infección y desarrollo de TB destacan: la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH); ser trasplantado de órgano sólido o de progenitores hematopoyéticos; padecer silicosis; tener un contacto estrecho con pacientes afectados de TB pulmonar; recibir tratamiento con inhibidores del TNF α ; y someterse a hemodiálisis por enfermedad renal crónica (ERC). Otros factores como las neumopatías fibronodulares, ser recluso o persona sin hogar, usuario de drogas por vía parenteral, fumador o tomar corticoides de forma crónica, sobre todo en combinación con otros inmunosupresores, incrementan el riesgo de desarrollar TB en menor medida. Para el diagnóstico de la ITL tenemos dos métodos: el test cutáneo de tuberculina o intradermorreacción de Mantoux y los ensayos de liberación de interferon γ (IFN- γ), más conocidos como IGRA por sus siglas en inglés (*interferon γ release assays*) (22). El test cutáneo se fundamenta en la induración de la piel producida en sujetos con ITL a las 48-72 horas de inyectar tuberculina a nivel intradérmico, debida a una reacción de hipersensibilidad retardada. Aunque tiene una alta sensibilidad en sujetos inmunocompetentes, se reduce al 70% en pacientes infectados por el VIH. Por otro lado, la vacunación con *Mycobacterium bovis* (bacilo Calmette-Guérin, BCG) y la exposición a micobacterias no tuberculosas puede originar falsos positivos por reacción cruzada. Por su parte, los IGRA se basan en la cuantificación del IFN- γ liberado en sangre por parte de las células T tras ser estimuladas con péptidos específicos de *MT complex*, que será mayor en sujetos con ITL. Aunque aportan una mayor especificidad en áreas de baja prevalencia de TB y menor reactividad cruzada con la vacuna BCG en sujetos no infectados por el VIH, algunas micobacterias no tuberculosas pueden generar resultados positivos (*M. kansasii*, *M. szulgai*, *M. marinum*, *M. flavescens* y *M. gastrii*) (23) (23). Como ventajas adicionales, los resultados pueden estar disponibles en 24-48 horas sin precisar de una visita de seguimiento (24,25). Para reducir la incidencia de TB en pacientes con ITL y factores de riesgo de reactivación, existen diferentes regímenes de tratamiento: seis-nueve meses de isoniazida (INH); cuatro meses de rifampicina (RIF); tres meses de INH y RIF; o tres meses de INH y rifapentina (RPT) semanales, sin que haya evidencia de que un régimen

sea más eficaz que otro (26,27). En un estudio con 3000 pacientes con infección por el VIH, un mes de INH y RPT diarias demostró ser no inferior a nueve meses de INH sola para prevenir TB (28).

Otra infección latente, con posibilidad de cribado y de profilaxis de reactivación, es la del VHB. Se entiende por reactivación la elevación aguda de la carga viral (ADN-VHB) en suero, que suele acompañarse de elevación de transaminasas y puede conllevar a un fracaso hepático. Se puede producir en pacientes con infección crónica, definida por antígeno de superficie (HbsAg) positivo; o pasada, determinada por la negatividad en HbsAg, la positividad de anticuerpos contra el core del VHB (anti Hbc) y una ADN-VHB indetectable en sangre. En pacientes con infección crónica, la reactivación se define como la elevación en dos o más logaritmos de las copias de ADN-VHB desde la basal, tres logaritmos si no se detectaba de base o cuatro logaritmos si la carga basal era desconocida. En pacientes con infección pasada, la detección de ADN-VHB en suero o el paso de HbsAg negativo a positivo se consideran reactivación. Aunque esta puede suceder de manera espontánea, es más frecuente en pacientes que reciben un tratamiento inmunosupresor (29). Así, se recomienda la determinación del HbsAg, anti-Hbc y anti-Hbs (anticuerpo frente al antígeno de superficie) en pacientes que van a recibir inmunosupresores:

- Si HbsAg fuera positivo, debería determinarse la ADN-VHB. Si el resultado es mayor o igual a 2000 UI/mL, estaría indicado el tratamiento a largo plazo con entecavir o tenofovir. Si el resultado fuera <2000 UI/mL, estaría indicada la profilaxis con entecavir o tenofovir desde dos o tres semanas antes del inicio de la terapia inmunosupresora hasta doce meses después de haberla finalizado (dieciocho meses en el caso de rituximab).
- Si HbsAg, anti-Hbc y anti-Hbs fueran negativos, estaría indicada la vacunación.
- Si HbsAg fuera negativo y los anti-Hbc positivos, estaría indicada la determinación de ADN-VHB. De ser ésta detectable, estaría indicada la profilaxis. Si no se detectara, la profilaxis estaría indicada en aquellos pacientes que van a recibir tratamientos deplecionantes de células B (rituximab, ocrelizumab, alentuzumab...), antraciclínicos, inhibidores potentes del TNF α (influximab, adalimumab, certolizumab, golimumab) o dosis de prednisona superiores a 20 mg diarios durante más de cuatro semanas. En el resto de pacientes, se acepta tanto la

profilaxis como el seguimiento con determinación de HbsAg, ADN-VHB y transaminasas cada tres meses, iniciando tratamiento si se detectara aumento de ADN-VHB o positivización de HbsAg (30).

Sin embargo, a diferencia de lo que sucede en los afectados por patologías crónicas, el uso de terapias inmunosupresoras en pacientes con COVID-19 suele hacerse con carácter urgente, lo que imposibilita el cribado y tratamiento previo de estas infecciones. Por otro lado, las indicaciones de tratamiento de ITL y de profilaxis de reactivación de VHB por empleo de fármacos inmunosupresores se refieren a tratamientos crónicos, siendo mucho menor la evidencia de estas recomendaciones para pacientes que reciben terapias inmunosupresoras durante cortos períodos de tiempo, como sucede en la COVID-19. En este sentido, una revisión sistemática con meta-análisis concluyó que la administración de tocilizumab en pacientes con COVID-19 aumentaba el riesgo de infección fúngica secundaria, pero no se analizó el riesgo de reactivación de ITL o VHB. En este mismo estudio no se observó un aumento del riesgo de infección fúngica con anakinra ni sarilumab, pero el número de pacientes que recibió estas terapias en el estudio fue reducido (31). Además de la inmunosupresión iatrógena de los sujetos afectados de COVID-19, estos pacientes suelen presentar linfopenia transitoria que puede ser significativa (2) y contribuir a un aumento de la incidencia de TB y de reactivación de VHB (32).

2. JUSTIFICACIÓN

Los casos de reactivación de ITL y de infección por VHB en pacientes que reciben terapias inmunosupresoras proceden de cohortes de individuos con enfermedades reumatológicas sometidos a tratamientos crónicos, faltando información sobre el riesgo que implican estas terapias cuando se aplican durante menos tiempo. La reciente pandemia COVID-19 ha supuesto una ingente cantidad de ingresos hospitalarios en los que se han usado diversas terapias inmunosupresoras durante cortos períodos de tiempo, lo que supone una oportunidad para analizar el papel que estos tratamientos han podido tener en la incidencia de las referidas infecciones.

3. HIPÓTESIS

Las incidencias de reactivación de ITL, en forma de TB pulmonar, y de VHB podrían ser mayores entre los pacientes con COVID-19 hospitalizados que han recibido tratamiento inmunosupresor que en la población general.

4. OBJETIVOS

- Objetivo principal: conocer las incidencias de reactivación de ITL, en forma de TB pulmonar, y de VHB en pacientes que fueron hospitalizados por COVID-19 y recibieron tratamiento inmunosupresor.
- Objetivos secundarios:
 - Analizar las variables relacionadas con el desarrollo de TB pulmonar y/o reactivación de VHB tras la hospitalización por COVID-19.
 - Comparar la incidencia de TB pulmonar en aquellos pacientes con alto riesgo de reactivación versus aquellos con riesgo bajo tras haber recibido tratamiento inmunosupresor durante la hospitalización por COVID-19.
 - Valorar el posible factor pronóstico del resultado en el IGRA.
 - Valorar las indicaciones de tratamiento de ITL llevadas a cabo por los médicos responsables de los pacientes según criterios habituales.

5. MATERIAL Y MÉTODOS

a. Diseño y sujetos de estudio

Estudio de cohortes retrospectivo que incluyó pacientes hospitalizados en el Hospital San Cecilio de Granada entre el 14/Marzo del año 2020 y el 14/Marzo del año 2021. Se trata de un hospital de segundo nivel que cuenta con 618 camas. Está financiado por el Servicio Andaluz de Salud y pertenece al área hospitalaria Centro-Oeste de Granada. Todos los pacientes cumplieron los siguientes requisitos:

- Criterios de inclusión:
 - Resultado positivo en la prueba de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) de SARS-CoV-2 sobre exudado nasofaríngeo.

- Haber recibido alguna dosis de tratamiento inmunosupresor durante el ingreso: corticoterapia, anakinra, tocilizumab o sarilumab.
- Contar con un IGRA frente a *MT* durante el ingreso.
- Criterios de exclusión:
 - Tener menos de 18 años.

b. Plan de trabajo

La información se obtuvo de la historia clínica digital de los pacientes y del programa electrónico de prescripción intrahospitalaria de medicamentos (ATHOS®). Las variables analizadas se especifican en el Anexo 1. El período de seguimiento fue de dos años. El tratamiento inmunosupresor fue administrado a criterio del médico responsable de cada paciente y consistió en corticoterapia sistémica (dexametasona, metilprednisolona, prednisona y/o deflazacort), anakinra, tocilizumab y/o sarilumab. Entre los incluidos en el estudio, se comprobó si se había realizado serología frente a VHB. Se subdividió al total de pacientes en dos grupos en función del riesgo desarrollar TB pulmonar. El de alto riesgo lo constituían aquellos con resultado positivo al test de IGRA que no recibieron tratamiento de ITL antes o después del ingreso. El de bajo riesgo estaba formado por aquellos con resultado negativo al test de IGRA o resultado positivo si habían recibido tratamiento de ITL previo o posterior al ingreso. Se calculó la incidencia global y en ambos grupos de TB pulmonar. De la igual forma, en los pacientes con infección crónica o pasada por VHB se analizó la incidencia de reactivación del virus. Se consideraron casos de TB pulmonar aquellos pacientes con sintomatología compatible (tos, expectoración, disnea) en los que se detectó *MT* por PCR o cultivo en muestra respiratoria. Se tomaron como casos de reactivación por VHB aquellos que, teniendo infección crónica, presentaron elevación en dos o más logaritmos de ADN-VHB desde la basal, tres logaritmos si era indetectable de base y cuatro si era desconocida. En pacientes con infección pasada, se asumieron como casos de reactivación por VHB aquellos en los que se detectaba ADN-VHB en suero o pasaron a tener HbsAg positivo. Aquellos a los que no se les realizó serología para VHB, no se tuvieron en cuenta para el análisis de incidencia de la respectiva patología.

c. Financiación

El presente trabajo se ha llevado a cabo sin recibir ningún tipo de financiación.

d. Consideraciones éticas

Nuestro trabajo fue aprobado por el comité de ética de nuestro centro, como parte del proyecto “latent COVID-19” (código interno 1280-N-22).

e. IGRA para *MT*

Se emplearon dos tipos de IGRA, ambos Quantiferon-TB Gold Plus (QFT-Plus):

- Desde marzo de 2020 a diciembre de 2020 se empleó un QFT-Plus que detectaba la producción de IFN- γ por ensayos inmunoabsorbentes ligados a enzimas (ELISA) en un analizador DS2 (Dynex, Chantilly, USA(Qiagen)).
- A partir de diciembre de 2020 el Servicio de Microbiología utilizó un QFT-Plus que detectaba la producción de IFN- γ mediante inmunoensayos de quimioluminiscencia (CLIA)(Qiagen, Hildn, Alemania).

En ambos test, se vierte sangre del paciente en cuatro tubos: un control negativo (*Nil*); un tubo TB1 y un tubo TB2 con péptidos CFP-10 y ESAT-6 de *MT*; y un control positivo (*Mitogen*). La diferencia entre ambos exámenes radica en la citada forma de detectar la producción de IFN- γ por parte de los linfocitos. Los puntos de corte para la producción de IFN- γ , el resultado final del test y su interpretación fueron aportados por el fabricante (Anexo 2).

f. Serología frente a VHB

Se utilizó LIAISON® xl (Diasorin) para determinar todos los marcadores.

g. Análisis estadístico

Para las variables cuantitativas se calcularon la media y desviación típica, mientras que para las variables cualitativas se describieron con frecuencias y porcentajes. Para la comparación de variables cuantitativas se aplicó el análisis de la varianza de una vía (ANOVA) y en el análisis *posthoc* se utilizó la prueba de Bonferroni, mientras que para las variables cualitativas se aplicó el test de la Chi-cuadrado o el test Exacto de Fisher. Los valores p inferiores a 0,05 se consideraron estadísticamente significativos. Todos los análisis se ha realizaron a través del programa SPSS ® de IBM Versión 25.

6. RESULTADOS

Tras aplicar los criterios de exclusión e inclusión, 310 pacientes fueron finalmente incluidos en nuestro estudio. 68 de ellos contaban, además, con estudio serológico completo frente a VHB, realizado durante el ingreso por COVID-19. En la figura 1 se ilustra el diagrama de flujo aplicando los criterios de inclusión y exclusión comentados.

En lo que respecta a los resultados de los IGRA, se obtuvieron 233 negativos, 38 positivos y 39 indeterminados, y se analizaron y compararon diferentes variables para estos tres grupos. Entre ellos, la proporción de pacientes con infección por VIH, de sujetos que tomaban tratamientos inmunosupresores de forma crónica y de pacientes con ERC fue similar. Tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la dosis media de corticoterapia recibida (medida como dosis equivalente en mg de prednisona) ni en el porcentaje de pacientes tratados con anakinra y tocilizumab. El porcentaje de sujetos fallecidos durante la hospitalización y durante el seguimiento fue similar en los pacientes con resultado negativo, positivo o indeterminado en el IGRA. En cambio, sí se observaron diferencias estadísticamente significativas entre estos grupos en cuanto a la edad media de sus integrantes se refiere: 62.38 años en el grupo con resultado negativo en el IGRA; 68.71 en el grupo con resultado positivo; y 66.23 en el grupo con resultado indeterminado. También se detectaron diferencias estadísticamente significativas en los días de media de estancia hospitalaria: 14.96 días en el grupo con resultado positivo, 17.95 días en el grupo con resultado negativo; y 22.90 días en el grupo con resultado indeterminado. En la tabla 1 y tabla 2 pueden observarse estos datos con mayor detalle.

De los 38 pacientes con resultado positivo en el IGRA, cuatro habían realizado tratamiento frente a ITL antes del ingreso, y nueve lo hicieron tras el ingreso hospitalario. Por otro lado, de los 233 pacientes con resultado negativo en el IGRA, dos habían realizado tratamiento de ITL previamente al ingreso. Por último, ninguno de los pacientes con resultado indeterminado en el IGRA realizó tratamiento de ITL, ni antes ni después del ingreso.

En total se registraron dos casos de TB pulmonar durante los dos años de seguimiento, lo que supone una incidencia acumulada de 0.006 (IC al 95% de 0 a 0.014). Uno de los casos se dio en el grupo de bajo riesgo de desarrollar TB, que estaba constituido por 250 pacientes (incidencia acumulada de 0.004, con un intervalo de

confianza al 95% de 0 a 0.128). Se correspondió con un varón de 76 con resultado negativo en el IGRA y usuario de oxigenoterapia crónica domiciliar por múltiples antecedentes neumológicos: tabaquismo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) fenotipo reagudizador, enfermedad pulmonar intersticial y síndrome de apnea obstructiva del sueño. Estuvo hospitalizado por COVID-19 en marzo de 2020 y recibió 800 mg de prednisona y 1200 mg de tocilizumab. Tras el alta precisó ingresos hospitalarios posteriores en octubre y diciembre de 2021 por reagudizaciones infecciosas de la EPOC de base, con administración de antibioterapia de amplio espectro y corticoterapia sistémica. Finalmente, en enero de 2022, en un nuevo ingreso hospitalario por reagudización de la EPOC fue diagnosticado de TB pulmonar tras aislamiento de *MT* en cultivo de esputo.

El otro caso notificado de TB pulmonar formaba parte del grupo de alto riesgo, que estaba constituido por 25 pacientes (incidencia acumulada de 0.04, con un intervalo de confianza al 95% de 0 a 0.424). Se trataba de una mujer de 91 años de origen marroquí, totalmente dependiente para las actividades básicas de la vida diaria y con multimorbilidad: diabetes mellitus tipo II de larga data, cardiopatía isquémica, accidente cerebrovascular con hemiparesia izquierda secuelar y deterioro cognitivo. Requirió hospitalización por COVID-19 en octubre de 2020 y recibió 350 mg de prednisona durante la hospitalización, sin que constase en su historia clínica la administración de anakinra, tocilizumab ni sarilumab. No obstante, tras una revisión médica posterior, se le prescribió dexametasona 1 mg al día de forma crónica como tratamiento de astenia residual a la COVID-19. En marzo de 2022 precisó de ingreso hospitalario por cuadro neumónico en el que, tras realización de endoscopia respiratoria, se identificaron en el aspirado bronquial bacilos ácido alcohol resistentes con PCR positiva para *MT*. Falleció a los dos meses de iniciar tratamiento antituberculoso y no completó los dos años de seguimiento del estudio.

De los 68 pacientes a los que se realizó estudio serológico frente a VHB durante la hospitalización, 29 estaban vacunados (Ac anti-Hbs +, Ac anti-Hbc -, HbsAg -), 38 tenían serología compatible con infección pasada y 1 con infección crónica. Las características demográficas, clínicas y de tratamiento recibido de estos pacientes pueden observarse en la tabla 3. En los dos años de seguimiento, no se detectó ningún caso de reactivación de VHB.

Figura 1. Diagrama de flujo de inclusión de pacientes.

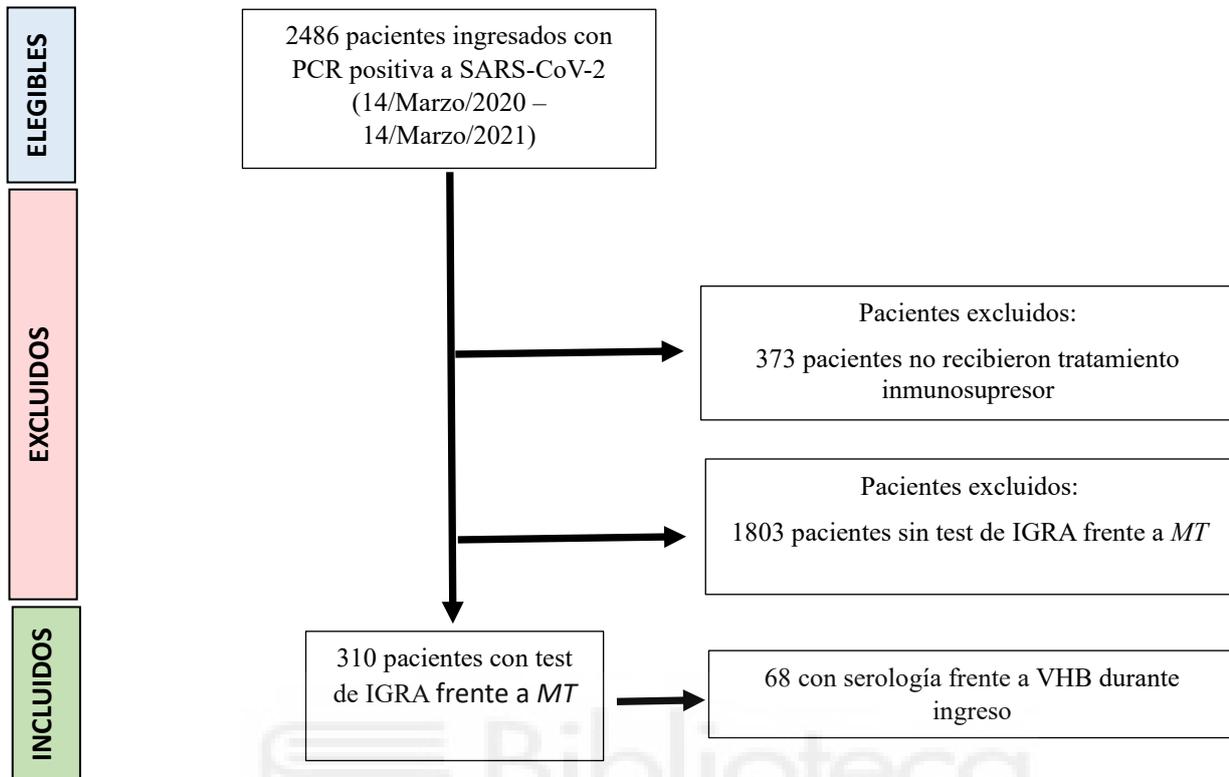


Tabla 1. Características de los pacientes según resultado del Test de QUANTIFERÓN TB para MT.							
RESULTADO TEST QUANTIFERÓN TB PARA MT	TOTAL n=310	NEGATIVO n=233	POSITIVO n=38	INDETERMINADO n=39	ESTADÍSTICO		
Edad	63.64 (SD:14.48) 77(95-18)	62.38 (14.41) 73 (92-19)	68.71 (12.40) 48 (91-43)	66.23 (15.67) 77 (95-18)	0.021		
Mujeres	97 (31.3)	73 (31.3)	11 (28.9)	13 (33.3)	0.917		
País de origen extranjero	21 (6.8)	16 (6.9)	2 (5.3)	3 (7.7)	0.677		
Vive en entorno rural	185 (59.7)	140 (60.1)	21 (55.3)	24 (61.5)	0.113		
Serología VIH	Negativa	231 (74.5)	176 (75.5)	28 (73.7)	27 (69.2)	0.810	
	No solicitada	75 (24.2)	54 (23.2)	10 (26.3)	11 (28.2)		
	Positiva	4 (1.3)	3 (1.3)	0	1 (2.6)		
Receptor de trasplante	3 (0.9)	2 (0.8)	1 (2.6)	0	0.543		
Tratamiento con anti-TNF	1 (0.3)	1 (0.4)	0	0	0.665		
Tratamiento inmunosupresor distinto a anti-TNF	54 (17.4)	44 (18.9)	8 (21.1)	2 (5.1)	0.091		
Historia de tabaquismo	111 (35.8)	77 (33.0)	17 (44.7)	17 (43.6)	0.210		
Diabetes	78 (25.2)	59 (25.3)	10 (26.3)	9 (23.1)	0.942		
Enfermedad renal crónica	NO	287 (92.6)	217 (93.1)	34 (89.5)	36 (92.3)	0.726	
	Sí	Grado III	14 (4.5)	9 (3.8)	2 (5.3)		3 (7.7)
		Grado IV	4 (1.3)	3 (1.3)	1 (2.6)		0
		Grado V	2 (0.6)	2 (0.9)	0		0
Diálisis	3 (1.0)	3 (1.3)	0	0	0.606		
Nadir de linfocitos totales durante ingreso	685.87 (433.41)	686.30 (434.12)	654.47 (367.24)	713.90 (493.77)	0.835		
Dosis equivalente de corticoide en mg de prednisona	972.46 (673.29)	984.18 (691.95)	837.27 (569.89)	1034.52 (651.47)	0.382		
Anakinra: número de pacientes	41 (13.2)	28 (12.0)	5 (13.2)	8 (20.5)	0.350		
Tocilizumab: número de pacientes	59 (19.0)	48 (20.6)	2 (5.3)	9 (23.1)	0.065		
Sarilumab: número de pacientes	1 (0.3)	1 (0.4)	0	0	0.847		

Tabla 2. Variables resultado de los pacientes según resultado del Test de QUANTIFERÓN TB para MT.						
RESULTADO TEST QUANTIFERÓN TB PARA MT	TOTAL n=310	NEGATIVO n=233	POSITIVO n=38	INDETERMINADO n=39	ESTADÍSTICO	
Días de estancia hospitalaria	16.33 (17.66)	14.96 (13.73)	17.95 (21.66)	22.90 (29.48)	0.028	
Necesidad de oxigenoterapia durante ingreso	215 (69.4)	160 (68.7)	24 (63.2)	31 (79.5)	0.105	
Necesidad de VMI durante el ingreso	26 (8.4)	16 (6.9)	5 (13.2)	5 (12.8)	0.105	
Fallecimiento durante el ingreso hospitalario	27	21 (9.01)	2 (5.26)	4 (10.26)	0.700	
Fallecimiento durante el seguimiento	35 (11.3)	26 (11.2)	4 (10.5)	5 (12.8)	0.581	

Notas para ambas tablas:

- Para las variables cuantitativas: Media (SD). Se realizó una ANOVA de 1 factor para el cálculo del pvalor. En el análisis posthoc se utilizó el test de Bonferroni obteniendo diferencias significativas para la variable EDAD si RESULTADO TEST QUANTIFERÓN TB PARA MT es positivo o negativo. Y para la variable Días de estancia hospitalaria SI RESULTADO TEST QUANTIFERÓN TB PARA MT es negativo e indeterminado.
- Para las variables cualitativas: frecuencia (%). Se aplicó el test de Chi cuadrado o el test Exacto de Fisher, según el caso, para calcular el p valor.

Tabla 3. Características de los pacientes según resultado serológico para VHB.					
ESTADO SEROLÓGICO FRENTE A VIRUS B		VACUNADO n=29	INFECCIÓN PASADA n=38	INFECCIÓN CRÓNICA n=1	
Edad		56.07 (13.98)	68.79 (11.22)	78 (0)	
Mujeres		13 (44.8)	10 (26.3)	0	
País de origen extranjero		1 (3.4)	4 (10.5)	1(100)	
Vive en entorno rural		21 (72.4)	22 (57.9)	0	
Serología VIH	Negativa	26 (89.7)	27 (71.1)	1 (100)	
	No solicitada	2 (6.9)	9 (23.7)	0	
	Positiva	1 (3.4)	2 (5.3)	0	
Receptor de trasplante		1 (3.4)	0	0	
Tratamiento inmunosupresor distinto a anti-TNF		2 (6.9)	1 (2.6)	0	
Diabetes		3 (10.3)	9 (23.7)	1 (100)	
ERC	NO	26 (89.7)	37 (97.4)	1 (100)	
	SÍ	Grado III	1 (3.4)	1 (2.6)	0
		Grado IV	2 (6.9)	0	0
		Grado V	0	0	0
Diálisis		1 (3.4)	0	0	
Historia de tabaquismo		9 (31.0)	12 (31.6)	0	
Días de estancia hospitalaria		15.45 (26.75)	19.53 (15.00)	6 (0)	
Necesidad de oxigenoterapia durante ingreso		17 (58.6)	31 (81.6)	0	
Necesidad de ventilación durante ingreso		1 (3.4)	3 (7.9)	0	
Dosis equivalente de corticoide en mg de prednisona		176.97 (360.24)	123.03 (207.20)	0	
Dosis equivalente de corticoide en mg de prednisona		837.33 (644.20)	1122.11 (754.45)	495.00 (0)	
Fallecimiento durante el seguimiento		3 (10.3)	8 (21.1)	0	
Anakinra		4 (13.8)	8 (21.1)	0	
Tocilizumab		5 (17.2)	10 (26.3)	0	
Sarilumab		0	0	0	

*Para las variables cuantitativas: Media (SD). Para las variables cualitativas: frecuencia (%).

7. DISCUSIÓN

a. Análisis e interpretación de resultados

La incidencia acumulada de TB pulmonar en nuestro país en los años 2020 y 2021 fue de 5.36 casos/100000 habitantes, continuando así la tendencia descendente observada en los años previos (33). Entre las razones que se han esgrimido para explicar este descenso de incidencia se encuentra la instauración de las medidas preventivas adoptadas durante la pandemia COVID-19, como el uso de mascarilla, el confinamiento o el distanciamiento social. No obstante, se ha alertado de que esta menor incidencia podría deberse a una infradeclaración de casos por la saturación de los servicios asistenciales, volcados casi por completo en la asistencia de pacientes con COVID-19, o bien por reticencias de la población a acceder a diferentes centros sanitarios por miedo a la exposición a SARS-CoV-2 (34). Estos motivos no son excluyentes entre sí, y probablemente la combinación de todos ellos explique el comentado descenso de incidencia de TB pulmonar en España durante el primer año de la pandemia COVID-19. La incidencia acumulada de TB pulmonar en nuestro estudio fue de 0.006 (IC al 95% de 0 a 0.014), equivalente a 600 casos/100000 habitantes, tras dos años de seguimiento. Aunque los datos sobre incidencia acumulada de TB pulmonar reportados por la Red de Vigilancia Epidemiológica hacen referencia a un año de seguimiento, la cifra obtenida en nuestro trabajo no nos parece desdeñable y se hacen necesarios estudios más amplios para corroborar estos resultados. Sobre la extrapolabilidad de nuestros resultados, los criterios de inclusión y exclusión fueron laxos, por lo que la muestra de pacientes probablemente fue representativa de la población general, salvo por tener una edad media mayor (63.64 años versus 43.80 años en el año 2021) (35) y haber recibido, todos los pacientes de nuestro estudio, tratamientos inmunosupresores por la COVID-19.

Los dos casos de TB pulmonar registrados en nuestro estudio se correspondieron con pacientes que tomaron corticoterapia sistémica de forma crónica, en el primer caso asociado además al empleo de corticoides inhalados, lo que habría contribuido al desarrollo de la enfermedad independientemente de los inmunosupresores recibidos durante la hospitalización por COVID-19 (22). Además, el hecho de que ambos casos recibieran menor dosis de corticoides para tratar la COVID-19 que la media de sus correspondientes grupos de riesgo (984.18 mg equivalentes de prednisona en el grupo de bajo riesgo y 778.30 mg equivalentes de prednisona en el de alto riesgo), enfatiza el peso que pudo tener la corticoterapia crónica en el desarrollo de TB pulmonar. Por

último, el tiempo transcurrido desde la hospitalización por COVID-19 hasta el desarrollo de TB pulmonar fue de veintidós meses en el paciente de bajo riesgo y de diecisiete meses en la paciente de alto riesgo, lo que pone en entredicho la influencia que podría tener el tratamiento inmunosupresor de la COVID-19 en el desarrollo de TB pulmonar.

Otro aspecto destacado en nuestra cohorte de pacientes es que 39 de ellos, un 12.6% del total, presentaron un resultado indeterminado al realizar el IGRA para *MT*. Esta cifra es inferior a lo publicado previamente en pacientes con COVID-19, con datos que oscilan entre el 36.4% y el 54.4% (36,37). Un resultado indeterminado en esta prueba impide conocer el estado de infección de un individuo por *MT*, y generalmente es consecuencia de un estado inmunológico deficiente del paciente por una enfermedad oncológica, recibir terapias inmunosupresoras, ser receptor de órganos, etc (38). En este sentido, en nuestra cohorte de pacientes con resultado indeterminado al IGRA había una paciente de 60 años con serología VIH positiva que decidió abandonar el tratamiento antirretroviral hacía años y presentaba un recuento de 6 linfocitos CD4/mcL al ingreso; un paciente de 61 años que tomaba 1000 mg de micofenolato de mofetil cada doce horas de forma crónica por una esclerosis sistémica limitada; y un varón de 74 años con AR que tomaba 2.5 mg de prednisona de manera crónica. Sin embargo, los 36 pacientes restantes no presentaban ninguna inmunosupresión iatrógena de base que explicase el resultado indeterminado del IGRA, y cabe preguntarse si la linfopenia propia de la COVID-19 podría explicar este hallazgo. En este sentido, el nadir medio de linfocitos totales en nuestro estudio fue similar para los tres grupos establecidos según el resultado de IGRA, sin significación en el análisis estadístico. No obstante, esta cifra de linfocitos puede ser puntual, no mantenida en el tiempo y no coincidir con la realización del IGRA. Por tanto, en futuros estudios plantearemos si otras variables, como los días de persistencia de la linfopenia, podrían asociarse con la obtención de un resultado indeterminado en el IGRA.

Más raramente, un resultado indeterminado en el IGRA puede deberse a un fallo del control positivo o una realización incorrecta de la prueba (39). A este respecto, conviene destacar que los test de IGRA empleados en nuestro centro fueron del tipo QFT-Plus. Estos test constan de cuatro tubos: un control negativo (*Nil*); un control positivo (*Mitogen*); un tubo TB1 con péptidos CFP-10 y ESAT-6 optimizados para generar respuesta a partir de los linfocitos T-helper CD4+; y un tubo TB2 con los mismos péptidos optimizados para inducir respuestas tanto de CD4+ como de linfocitos T-

citotóxicos CD8+, consiguiendo así un incremento de la sensibilidad en pacientes inmunodeprimidos y en aquéllos de mayor edad (40). Como se comentó en el apartado “material y métodos”, hasta diciembre de 2020 se empleó un sistema QFT-Plus que cuantificaba el IFN- γ producido por los linfocitos memoria mediante ELISA. Estos sistemas no suelen estar completamente optimizados en cuanto al uso de controles y calibradores se refiere y requiere de técnicos de laboratorio bien entrenados. No obstante, a partir de diciembre de 2020, este sistema se sustituyó por otro que cuantificaba el IFN- γ por CLIA, completamente automatizado y con mayor sensibilidad para la detección de IGL en países con baja incidencia de TB, como el nuestro. De los 310 IGL analizados en nuestro trabajo, en 246 la cuantificación de IFN- γ se hizo mediante ELISA, con un 14.68% de resultados indeterminados. En cambio, en 64 pruebas la cuantificación de IFN- γ se hizo mediante CLIA, con un 4.68% de resultados indeterminados. Acorde a lo publicado en la literatura, la técnica empleada para cuantificar el IFN- γ podría explicar, al menos en parte, el número de resultados indeterminados en los IGL (41). Por otro lado, al no estar protocolizada la realización de IGL en los pacientes hospitalizados por COVID-19, en muchos casos se realizó después de haber administrado tratamiento inmunosupresor, lo que también podría haber contribuido a un mayor número de resultados indeterminados de la prueba.

Otro de los objetivos secundarios de nuestro trabajo fue valorar si el resultado en el IGL podría tener implicación pronóstica en los pacientes afectos de COVID-19 con necesidad de ingreso hospitalario. A este respecto, la estancia media hospitalaria de los pacientes con resultado indeterminado en el IGL fue de 22.9 días, versus los 17.95 y los 14.96 días de estancia media que precisaron los pacientes con resultado positivo y negativo, respectivamente. Esta diferencia fue estadísticamente significativa y podría indicar una mayor gravedad de la COVID-19 en los sujetos con resultado indeterminado. Por otro lado, aunque no se alcanzó la significación estadística, probablemente, el 79.5% de los sujetos con resultado indeterminado al IGL requirió de aporte de oxígeno durante la hospitalización, frente al 63.2% de pacientes con resultado positivo y los 68.7% con resultado negativo. Finalmente, el 10.26% de los pacientes con resultado indeterminado fallecieron durante el ingreso, versus el 9.01% de los que tuvieron un resultado negativo y el 5.26% de los que tuvieron un resultado positivo, aunque estas diferencias no fueron estadísticamente significativas. Esto contrasta con lo publicado en un estudio español en 2022, en el que un resultado indeterminado del IGL en pacientes

hospitalizados por COVID-19 se relacionó con una mayor mortalidad durante el ingreso hospitalario (37). Por otro lado, cabe destacar que el 5.26% de los pacientes con resultado positivo en el IGRA fallecieron durante la hospitalización, versus el 9.01% y 10.26% de los pacientes con resultado negativo e indeterminado, respectivamente. Aunque no se obtuvo significación estadística, existe una diferencia numéricamente relevante y se necesitan estudios más dimensionados para clarificar este hallazgo.

En lo que respecta al tratamiento de ITL tras la hospitalización por COVID-19, le fue indicado a nueve pacientes: dos de ellos por recibir tratamiento inmunosupresor crónico, uno anti-rechazo de trasplante renal y otro quimioterápico; otro por padecer enfermedad de Crohn, aun sin estar con tratamiento inmunosupresor en el momento del alta hospitalaria; otro por ser indigente; y cinco por haber recibido tratamiento inmunosupresor durante la hospitalización por COVID-19. Así, los cuatro primeros pacientes ya tenían indicación de tratamiento de ITL antes del ingreso por COVID-19 según los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (42). Aunque uno de ellos vivía en situación de indigencia y no tenía contacto con el sistema sanitario, los tres restantes acudían periódicamente a revisiones médicas y deberían haber realizado tratamiento de ITL con anterioridad. Por otra parte, a cinco pacientes se les prescribió tratamiento de ITL únicamente por haber recibido inmunosupresores para tratar la COVID-19, siguiendo las recomendaciones de algunos autores y documentos de consenso diferentes a la OMS (43,44).

En lo referente al VHB, sólo a 68 de los 310 pacientes incluidos en nuestro estudio se les realizó un estudio serológico completo. De ellos, sólo un paciente (el 1.47%) presentaba infección crónica por VHB, que no era conocida antes del ingreso hospitalario por COVID-19. Los datos recogidos en la literatura sobre la prevalencia de coinfección SARS-CoV-2 y VHB son dispares, destacando el 2.1% de una cohorte china de 1099 pacientes hospitalizados por COVID-19 (45) y el 0.1% de una cohorte estadounidense de 5700 pacientes, también hospitalizados por el mismo motivo en el área de Nueva York (46). Por lo observado en pacientes con tratamientos crónicos por enfermedades reumatológicas, el riesgo de reactivación de VHB aumenta especialmente con el empleo combinado de tocilizumab y corticoides. Aunque el uso de estas terapias inmunosupresoras en pacientes COVID-19 se haga durante un corto período de tiempo, hay autores que consideran prudente disponer de un estudio completo frente a VHB antes de la administración de estos fármacos (47). Sin embargo, únicamente a 15

de los 59 pacientes (25.42%) que recibieron corticoterapia en combinación con alguna dosis de tocilizumab en nuestra cohorte se les solicitó estudio de infección por VHB. Por otro lado, al no estar protocolizada la determinación serológica ni del ADN-VHB en pacientes con infección pasada o crónica tras el alta hospitalaria, sólo habríamos podido detectar los casos sintomáticos que hubieran solicitado asistencia hospitalaria y se les hubiera realizado estudio completo, pasando inadvertidos los casos asintomáticos (48).

b. Dificultades y limitaciones

Nuestro estudio tiene varias limitaciones. La primera de ellas tiene que ver con su propia naturaleza retrospectiva. El hecho de que se conozcan las distintas variables analizadas revisando la historia clínica digital de los pacientes supone una fuente de sesgo de información no diferencial, ya que no todos los médicos que escribieron en dicha historia fueron igual de precisos al describir el tratamiento inmunomodulador empleado, las dosis utilizadas y la duración de tratamiento. Aunque en nuestro centro existían protocolos de tratamiento para los pacientes con COVID-19 que se iban renovando periódicamente, no todos los médicos los siguieron de forma estricta. Por otro lado, aunque muchos pacientes fueron dados de alta con la indicación de completar una pauta de corticoterapia por vía oral, no sabemos si realmente la finalizaron porque no todos los pacientes fueron revisados en consulta, y en caso de haber tenido consulta de revisión estos podrían haber mentido sobre su cumplimiento o no recordarlo con exactitud. Otro aspecto que limita la validez externa de nuestro estudio es su carácter unicéntrico. Finalmente, el número de pacientes incluido en nuestro estudio no fue lo suficientemente elevado como para obtener resultados estadísticamente significativos en la mayoría de análisis, y esto se vio especialmente acusado en el subgrupo de pacientes con estudio serológico frente a VHB, identificándose tan sólo un paciente con infección crónica por dicho virus. Se necesitan estudios más amplios y multicéntricos para conocer el impacto que el tratamiento inmunosupresor administrado en pacientes hospitalizados por COVID-19 puede tener en la incidencia de TB pulmonar y la reactivación de VHB.

c. Fortalezas

La principal fortaleza de nuestro trabajo radica en que es, hasta donde sabemos, el único estudio longitudinal realizado hasta la fecha para estimar la incidencia de TB pulmonar en pacientes hospitalizados por COVID-19 que recibieron tratamiento inmunosupresor. Dada la amplia cobertura vacunal frente a SARS-CoV-2 y que la OMS dio por finalizada la pandemia COVID-19 el pasado 6 de mayo de 2023 (49), parece

poco probable que nuevas olas de ingresos hospitalarios por COVID-19 permitan hacer estudios prospectivos de gran tamaño muestral para analizar este aspecto.

8. CONSIDERACIONES FINALES Y CONCLUSIONES

La incidencia acumulada de TB pulmonar en nuestro estudio fue de 2 casos por 310 pacientes susceptibles (IC al 95% de 0 a 0.014), equivalente a 600 casos/100000 habitantes, tras dos años de seguimiento. Uno de los casos se correspondió con un paciente con resultado negativo en el IGRA frente a *MT*, y el otro con una paciente con resultado positivo a dicha prueba que no había realizado tratamiento de ITL ni antes ni después del ingreso por COVID-19. Ambos casos tenían en común la toma de corticoides sistémicos de forma crónica y el desarrollo de TB pulmonar tras más de un año del ingreso hospitalario. Esto pone en duda el papel que pudieron tener los inmunosupresores administrados en el tratamiento de la COVID-19 en el desarrollo de la TB pulmonar. En nuestra cohorte, un resultado indeterminado en el IGRA se asoció de forma estadísticamente significativa a ingresos más prolongados, pero no a una mayor necesidad de oxígeno ni a mayor mortalidad durante el ingreso, probablemente por un tamaño de muestra escaso. Los criterios de prescripción de tratamiento frente la ITL en nuestro centro no siempre fueron coincidentes con las indicaciones dadas por la OMS.

Aunque no se registró ningún caso de reactivación de VHB, únicamente el 22.25% de nuestros pacientes contaba con un estudio serológico frente a este virus. Por otro lado, los defectos metodológicos de nuestro estudio impidieron detectar posibles casos de reactivación de VHB asintomáticos.

Se necesitan estudios con más participantes y a poder ser multicéntricos para poder obtener resultados extrapolables a la población general.

9. APLICABILIDAD Y TRANSFERENCIA

El empleo de inmunosupresores, fundamentalmente corticoides, durante cortos períodos de tiempo no se limita únicamente al tratamiento de la COVID-19 en fase inflamatoria y es un recurso terapéutico común en diferentes patologías: neumonías producidas por microorganismos diferentes a SARS-CoV-2, síndrome hemofagocítico, etc. Por tal motivo, se hace necesario conocer el riesgo que estos tratamientos suponen en el desarrollo de infecciones potencialmente prevenibles, como la TB pulmonar y la reactivación de VHB.

II. BIBLIOGRAFÍA

1. Gao Z, Xu Y, Sun C, Wang X, Guo Y, Qiu S, et al. A systematic review of asymptomatic infections with COVID-19. *J Microbiol Immunol Infect.* febrero de 2021;54(1):12-6.
2. Terpos E, Ntanasis-Stathopoulos I, Elalamy I, Kastritis E, Sergentanis TN, Politou M, et al. Hematological findings and complications of COVID -19. *Am J Hematol.* julio de 2020;95(7):834-47.
3. Gautret P, Million M, Jarrot PA, Camoin-Jau L, Colson P, Fenollar F, et al. Natural history of COVID-19 and therapeutic options. *Expert Rev Clin Immunol.* 1 de diciembre de 2020;16(12):1159-84.
4. Gao Y, Ding M, Dong X, Zhang J, Kursat Azkur A, Azkur D, et al. Risk factors for severe and critically ill COVID-19 patients: A review. *Allergy.* febrero de 2021;76(2):428-55.
5. Hammond J, Leister-Tebbe H, Gardner A, Abreu P, Bao W, Wisemandle W, et al. Oral Nirmatrelvir for High-Risk, Nonhospitalized Adults with Covid-19. *N Engl J Med.* 14 de abril de 2022;386(15):1397-408.
6. The RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 25 de febrero de 2021;384(8):693-704.
7. Edalatfard M, Akhtari M, Salehi M, Naderi Z, Jamshidi A, Mostafaei S, et al. Intravenous methylprednisolone pulse as a treatment for hospitalised severe COVID-19 patients: results from a randomised controlled clinical trial. *Eur Respir J.* diciembre de 2020;56(6):2002808.
8. Pinzón MA, Ortiz S, Holguín H, Betancur JF, Cardona Arango D, Laniado H, et al. Dexamethasone vs methylprednisolone high dose for Covid-19 pneumonia. Chen TH, editor. *PLOS ONE.* 25 de mayo de 2021;16(5):e0252057.
9. Abani O, Abbas A, Abbas F, Abbas J, Abbas K, Abbas M, et al. Higher dose corticosteroids in patients admitted to hospital with COVID-19 who are hypoxic but not requiring ventilatory support (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *The Lancet.* mayo de 2023;401(10387):1499-507.
10. Salama C, Han J, Yau L, Reiss WG, Kramer B, Neidhart JD, et al. Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia. *N Engl J Med.* 7 de enero de 2021;384(1):20-30.
11. Abani O, Abbas A, Abbas F, Abbas M, Abbasi S, Abbass H, et al. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *The Lancet.* mayo de 2021;397(10285):1637-45.
12. Marino A, Munafò A, Augello E, Bellanca CM, Bonomo C, Ceccarelli M, et al. Sarilumab Administration in COVID-19 Patients: Literature Review and Considerations. *Infect Dis Rep.* 11 de mayo de 2022;14(3):360-71.

13. Tharaux PL, Pialoux G, Pavot A, Mariette X, Hermine O, Resche-Rigon M, et al. Effect of anakinra versus usual care in adults in hospital with COVID-19 and mild-to-moderate pneumonia (CORIMUNO-ANA-1): a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med.* marzo de 2021;9(3):295-304.
14. Kyriazopoulou E, Poulakou G, Milionis H, Metallidis S, Adamis G, Tsiakos K, et al. Early treatment of COVID-19 with anakinra guided by soluble urokinase plasminogen receptor plasma levels: a double-blind, randomized controlled phase 3 trial. *Nat Med.* octubre de 2021;27(10):1752-60.
15. Kalil AC, Patterson TF, Mehta AK, Tomashek KM, Wolfe CR, Ghazaryan V, et al. Baricitinib plus Remdesivir for Hospitalized Adults with Covid-19. *N Engl J Med.* 4 de marzo de 2021;384(9):795-807.
16. Abani O, Abbas A, Abbas F, Abbas J, Abbas K, Abbas M, et al. Baricitinib in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial and updated meta-analysis. *The Lancet.* julio de 2022;400(10349):359-68.
17. Youssef J, Novosad SA, Winthrop KL. Infection Risk and Safety of Corticosteroid Use. *Rheum Dis Clin N Am.* febrero de 2016;42(1):157-76.
18. Fleischmann RM. Safety of extended treatment with anakinra in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 13 de enero de 2006;65(8):1006-12.
19. Schiff MH, Kremer JM, Jahreis A, Vernon E, Isaacs JD, Van Vollenhoven RF. Integrated safety in tocilizumab clinical trials. *Arthritis Res Ther.* 2011;13(5):R141.
20. Koutsianas C, Thomas K, Vassilopoulos D. Reactivation of hepatitis B virus infection in rheumatic diseases: risk and management considerations. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* enero de 2020;12:1759720X2091264.
21. Winthrop KL, Mariette X, Silva JT, Benamu E, Calabrese LH, Dumusc A, et al. ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (Soluble immune effector molecules [II]: agents targeting interleukins, immunoglobulins and complement factors). *Clin Microbiol Infect.* junio de 2018;24:S21-40.
22. Ai JW, Ruan QL, Liu QH, Zhang WH. Updates on the risk factors for latent tuberculosis reactivation and their managements. *Emerg Microbes Infect.* enero de 2016;5(1):1-8.
23. Vidaurreta PG. Estudio de la utililidad del test IGRA (Quantiferón TB gold) en un hospital general.
24. Lewinsohn DM, Leonard MK, LoBue PA, Cohn DL, Daley CL, Desmond E, et al. Official American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America/Centers for Disease Control and Prevention Clinical Practice Guidelines: Diagnosis of Tuberculosis in Adults and Children. *Clin Infect Dis.* 15 de enero de 2017;64(2):111-5.

25. Frieden T, Jaffe H, Stephens J, et al. Immunization of Health-Care Personnel Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *Morb Mortal Wkly Rep.* 2011;60(7):1-45.
26. Kim S, Thal R, Szkwarko D. Management of Latent Tuberculosis Infection. 2023;
27. Redfield R, Schuchat A, Chesley L, et al. Guidelines for the Treatment of Latent Tuberculosis Infection: Recommendations from the National Tuberculosis Controllers Association and CDC, 2020. *Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69(1).
28. Swindells S, Ramchandani R, Gupta A, Benson CA, Leon-Cruz J, Mwelase N, et al. One Month of Rifapentine plus Isoniazid to Prevent HIV-Related Tuberculosis. *N Engl J Med.* 14 de marzo de 2019;380(11):1001-11.
29. Ogawa E, Wei MT, Nguyen MH. Hepatitis B Virus Reactivation Potentiated by Biologics. *Infect Dis Clin North Am.* junio de 2020;34(2):341-58.
30. Morillas RM, López Sisamón D. Reactivación de la hepatitis B asociada a agentes inmunodepresores y a quimioterapia. Historia natural, factores de riesgo y recomendaciones para prevenirla. *Med Clínica.* febrero de 2019;152(3):107-14.
31. Peng J, Fu M, Mei H, Zheng H, Liang G, She X, et al. Efficacy and secondary infection risk of tocilizumab, sarilumab and anakinra in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol [Internet].* mayo de 2022 [citado 29 de junio de 2023];32(3). Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/rmv.2295>
32. Visca D, Ong CWM, Tiberi S, Centis R, D'Ambrosio L, Chen B, et al. Tuberculosis and COVID-19 interaction: A review of biological, clinical and public health effects. *Pulmonology.* marzo de 2021;27(2):151-65.
33. Centro Nacional de Epidemiología. I de SCIII. Informe epidemiológico sobre la situación de la Tuberculosis en España. 2021.
34. Vázquez-Temprano N, Ursúa-Díaz MI, Salgado-Barreira Á, Vázquez-Gallardo R, Tüñez Bastida V, Anibarro L. Descenso en la incidencia de tuberculosis y pandemia COVID-19, ¿ficción o realidad? *Arch Bronconeumol.* marzo de 2022;58(3):272-4.
35. Edad Media de la población por provincia. [Internet]. 2021 [citado 13 de junio de 2023]. Disponible en: <http://www.ine.es/jaxiT3/Datos.htm?t=319999>
36. 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.
37. Palacios-Gutiérrez JJ, Rodríguez-Guardado A, Arias-Guillén M, Alonso-Arias R, Palacios-Penedo S, García-García JM, et al. Clinical and Epidemiological Correlates of Low IFN-Gamma Responses in Mitogen Tube of QuantiFERON Assay in Tuberculosis Infection Screening During the COVID-19 Pandemic: A Population-Based Marker of COVID-19 Mortality? *Arch Bronconeumol.* septiembre de 2022;58(9):649-59.

38. Machado-Villaruel L, Acosta-Loya JA, Orozco-Andrade I, Bravo-Rodríguez G, Dimakis-Ramírez DA. Determinación del interferón-gamma en tuberculosis: Principios básicos y utilidad. *NCT Neumol Cir Tórax*. 2015;74(3):197-206.
39. Gargallo E. Novedades en el diagnóstico in vitro de la tuberculosis. *An Pediatría Contin*. julio de 2010;8(4):201-7.
40. Fernández-Blázquez A, Argüelles Menéndez P, Sabater-Cabrera C, García-García JM, Asensi Álvarez V, Palacios Gutiérrez JJ. Diagnóstico de la infección tuberculosa en pacientes inmunodeprimidos y/o candidatos a terapias biológicas mediante el uso combinado de dos pruebas IGRA: T-SPOT.TB/QuantiFERON TB Gold In-Tube vs. T-SPOT.TB/QuantiFERON TB Gold Plus. *Arch Bronconeumol*. abril de 2022;58(4):305-10.
41. Fernández-Huerta M, Moreto C, Vila-Olmo N, García De Cara EI, Basaez MC, Santín M, et al. Evaluation of the Fully Automated Chemiluminescence Analyzer Liaison XL for the Performance of the QuantiFERON-TB Gold Plus Assay in an Area with a Low Incidence of Tuberculosis. Turenne CY, editor. *J Clin Microbiol*. 19 de julio de 2021;59(8):e00603-21.
42. World Health Organization. *Global Tuberculosis Report*. 2021. 25 p.
43. Alemu A, Bitew ZW, Seid G, Diriba G, Gashu E, Berhe N, et al. Tuberculosis in individuals who recovered from COVID-19: A systematic review of case reports. Anupurba S, editor. *PLOS ONE*. 28 de noviembre de 2022;17(11):e0277807.
44. Shah M, Dorman SE. Latent Tuberculosis Infection. Solomon CG, editor. *N Engl J Med*. 9 de diciembre de 2021;385(24):2271-80.
45. Guan W jie, Ni Z yi, Hu Y, Liang W hua, Ou C quan, He J xing, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 30 de abril de 2020;382(18):1708-20.
46. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA*. 26 de mayo de 2020;323(20):2052.
47. Jothimani D, Venugopal R, Abedin MF, Kaliamoorthy I, Rela M. COVID-19 and the liver. *J Hepatol*. noviembre de 2020;73(5):1231-40.
48. Shi Y, Zheng M. Hepatitis B virus persistence and reactivation. *BMJ*. 1 de septiembre de 2020;m2200.
49. Organización Panamericana de la Salud. Se acaba la emergencia por la pandemia, pero la COVID-19 continúa. 2023; Disponible en: <https://www.paho.org/es/noticias/6-5-2023-se-acaba-emergencia-por-pandemia-pero-covid-19-continua>

III. ANEXOS

Anexo 1: Variables obtenidas.

Tipos de variables	Variables recogidas
Demográficas	<ul style="list-style-type: none"> - Edad. - Sexo. - País de origen.
Comorbilidades	<ul style="list-style-type: none"> - Infección por VIH. - Receptor de trasplante de órgano sólido o de precursores hematopoyéticos. - Tratamiento actual con anti-TNFα. - Tratamiento actual con inmunosupresor distinto a anti-TNF. - Tabaquismo (actual o pasado). - Diabetes. - ERC, su grado y si está o no en programa de diálisis.
Laboratorio	Nadir de linfocitos durante ingreso por COVID-19*
Microbiológicas	<ul style="list-style-type: none"> - Resultado de IGRA para <i>MT</i>, tratamiento de ITL o de TB. - Serología de VHB (Hbs Ag, anticuerpos anti Hbs, anticuerpos anti Hbc) y ADN-VHB en sangre (copias/mL).
Tratamiento inmunosupresor frente a COVID-19	<ul style="list-style-type: none"> - Dosis acumulada de dexametasona, metilprednisolona, prednisona, deflazacort, tocilizumab, anakinra y sarilumab. - En los pacientes que hayan recibido corticoterapia, se calculó además la dosis equivalente recibida en miligramos de prednisona**.
Resultado	<ul style="list-style-type: none"> - Días de estancia hospitalaria. - Necesidad de oxigenoterapia durante ingreso. - Necesidad de VMI durante el ingreso. - Fallecimiento durante el ingreso hospitalario. - Fallecimiento durante el seguimiento. - Desarrollo de TB pulmonar o reactivación de VHB durante seguimiento.

*Con el nadir de linfocitos totales de cada paciente durante la hospitalización calculamos el nadir medio de linfocitos totales de cada uno de los tres grupos según el resultado del IGRA.

**Aunque se emplearon distintos tipos de corticoides durante el tiempo estudiado, incluso en un mismo paciente, para cada individuo se obtuvo la dosis equivalente de corticoides recibida en mg de prednisona. De esta forma, se pudo obtener la dosis equivalente de prednisona media de cada grupo y hacer comparaciones entre ellos.

Anexo 2: Quantiferon TB Gold Plus.

Puntos de corte para la producción de IFN- γ , resultado final del test y su interpretación, aportados por el fabricante.

Nil (UI/mL)	TB1 minus Nil (UI/mL)	TB2 minus Nil (UI/mL)	Mitogen minus Nil (UI/mL)	Resultado del QFT-Plus	Interpretación
≤ 8	≥ 0.35 y $\geq 25\%$ de Nil	Cualquiera	Cualquiera	Positivo	ITL probable
	Cualquiera	≥ 0.35 y $\geq 25\%$ de Nil			
	< 0.35 o ≥ 0.35 y $< 25\%$ de Nil	< 0.35 o ≥ 0.35 y $< 25\%$ de Nil	≥ 0.5	Negativo	ITL no probable
	< 0.35 o ≥ 0.35 y $< 25\%$ de Nil	< 0.35 o ≥ 0.35 y $< 25\%$ de Nil	< 0.5	Indeterminado	No puede determinarse la probabilidad de ITL
> 8	Cualquiera				

