



**UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA**
FACULTAD DE MEDICINA

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN PARA OPTAR POR EL GRADO ACADEMICO
DE BACHILLER EN MEDICINA**

TÍTULO:

**“Comparación de Ensayos de Liberación de Interferón Gamma y Prueba
Cutánea de Derivado Proteico Purificado para el Diagnóstico de Infección
Latente de Tuberculosis en Pacientes con Infección por HTLV-1”**

**“Comparison between Interferon Gamma Release Assays and Tuberculin
Skin Test for the Diagnosis of Latent Tuberculosis Infection in patients
with HTLV-1 Infection”**

ALUMNO(S):

**Luhmann, Karen
Chong Lugon, Nicolás**

ASESOR(ES):

**Martin Montes Delgado
Elsa González Lagos**

2017

Tabla de Contenidos

Abstract	3
Resumen	4
Introducción.....	5
Material y Métodos.....	7
Resultados.....	9
Discusión.....	11
Conclusiones.....	17
Declaración de conflictos de interés.....	18
Referencias Bibliográficas.....	19
Tablas, gráficos y figuras.....	23

ABSTRACT

Background: In patients with HTLV-1, the diagnosis of latent tuberculosis infection (LTBi) is clinically relevant due to reports of increased severity and mortality in tuberculosis (TB) coinfection. However, HTLV-1 may alter the response to the Tuberculin Skin Test (TST) and Interferon Gamma Release Assays (IGRA/QuantiFERON) have not been studied in patients with HTLV-1, where an increased IFN- γ production may alter its interpretability. **Objectives:** Describe the agreement between QuantiFERON and PPD in the diagnosis of LTBi in patients with HTLV-1. **Materials and methods:** Secondary data analysis of a study in which 41 adult subjects with HTLV-1 infection, without previous or current TB according to self-report and clinical charts review, were tested for LTBi with TST and QuantiFERON on the same day. We analyzed the agreement between the results of both tests. **Results:** Among 39 subjects, there were no indeterminate QuantiFERON results. When the value for a positive PPD was ≥ 10 mm, agreement between both tests was found in 32 (82%) patients (Kappa 0.65, IC:0.42-0.88); when it was changed to ≥ 5 mm, the agreement decreased to 31 (80%) patients (Kappa 0.59, IC: 0.36-0.84). Discrepant cases included six with positive PPD and one with negative PPD. **Conclusions:** In this sample of patients with HTLV-1, QuantiFERON and TST show good agreement. In future studies, sequential testing with QuantiFERON for confirmation of LTBi may be useful.

Keywords: HTLV-1, Tuberculosis, TST, QuantiFERON and IGRA, latent tuberculosis

RESUMEN

Antecedentes: En pacientes con HTLV-1, el diagnóstico de tuberculosis latente (LTBi) es clínicamente relevante debido a evidencia de mayor gravedad y mortalidad en co-infección con tuberculosis (TB). Sin embargo, la infección por HTLV-1 puede alterar la respuesta a la prueba cutánea de Derivado Proteico Purificado (PPD), y en los Ensayos de Liberación de Gamma de Interferón (IGRA / QuantiFERON), que no han sido estudiados en pacientes con HTLV-1, se describe una posible alteración de la interpretabilidad por la mayor producción de IFN- γ . **Objetivos:** Evaluar la concordancia entre IGRA y PPD para el diagnóstico de tuberculosis latente (LTBi) en pacientes con HTLV-1. **Materiales y métodos:** Análisis de datos secundarios del estudio “Respuesta Inmune en la Co-Infección por HTLV-1 y Tuberculosis” (Código SIDISI:63921), en el que 41 sujetos adultos con infección por el HTLV-1, sin TB previa o actual según entrevista y revisión de historias clínicas, fueron analizados para LTBi con PPD y QuantiFERON el mismo día. Se analizó la concordancia entre los resultados de ambas pruebas. **Resultados:** Entre 39 sujetos, no hubo resultados indeterminados de QuantiFERON. Para un valor de PPD positivo ≥ 10 mm, la concordancia entre ambas pruebas ocurrió en 32 (82%) pacientes (Kappa 0.65, IC: 0.42-0.88); cuando se cambió a ≥ 5 mm, el acuerdo disminuyó a 31 (80%) pacientes (Kappa 0.59, IC: 0.36-0.84). Los casos discrepantes incluyeron seis con PPD positivo y uno con PPD negativo. **Conclusiones:** QuantiFERON tiene una buena concordancia con PPD en pacientes con infección por HTLV-1 y podría ser una prueba útil en esta población. En futuros estudios, una estrategia secuencial con PPD y QuantiFERON para el diagnóstico de LTBi podría ser útil en pacientes HTLV-1.

Palabras clave: HTLV-1, Tuberculosis, TST, QuantiFERON e IGRA, tuberculosis latente

INTRODUCCIÓN

El Virus Linfotrópico de Células T Humanas tipo 1 (HTLV-1) infecta alrededor de 5 a 10 millones de personas en el mundo. En el Perú la prevalencia se encuentra entre 1.3 y 3.8%. HTLV-1 es un retrovirus que infecta principalmente linfocitos T generando una infección crónica. Sin embargo, la mayoría de personas infectadas permanece asintomática y sólo el 2-5% desarrolla complicaciones (1,2,3).

La infección por HTLV-1 parece incrementar el desarrollo de algunas infecciones específicas, como lepra, formas severas de estrongiloidiasis, dermatitis infectiva y tuberculosis (4,5).

HTLV-1 y Tuberculosis son infecciones frecuentes y relevantes en el Perú. Un estudio realizado en el 2007 encontró una prevalencia de HTLV-1 de 5.8% en pacientes con TB activa en Lima. La respuesta Th1, la producción de IFN- γ y la subsiguiente activación de macrófagos y formación de granulomas es el principal mecanismo inmune ante la tuberculosis. Por lo que teóricamente el aumento de producción de IFN- γ debería ser un factor protector frente a la infección por *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb). A pesar de la mayor producción de IFN- γ en los pacientes con infección por HTLV-1 la evidencia sugiere que tienen mayor riesgo de presentar tuberculosis activa, mayor carga bacilífera y mayor mortalidad (5,6,7,8).

La evidencia es limitada sobre la respuesta y los mecanismos específicos por los cuales la infección por HTLV-1 altera la respuesta inmune contra Mtb, la progresión de TB latente (LTBi) a activa y la severidad de la enfermedad. Se ha propuesto que HTLV-1 puede aumentar la susceptibilidad a la infección por Mtb al generar una alteración en la inmunidad innata. Asimismo, la mayor severidad y mortalidad de la enfermedad podría explicarse por un excesivo estado inflamatorio causado por HTLV-1 (5,9). Si bien existen diferentes estudios que demuestran una mayor prevalencia de tuberculosis en pacientes con HTLV-1, no existen

estudios longitudinales que evalúen la progresión de la enfermedad en pacientes con HTLV-1, LTBi y tuberculosis. Para poder evaluar el rol de la infección por HTLV-1 en la historia natural de la tuberculosis, es necesario identificar a pacientes con LTBi. Consideramos que el diagnóstico de LTBi en pacientes con infección por HTLV-1 tendría relevancia tanto en la práctica clínica como en futuros proyectos de investigación de TB y HTLV-1. Para ello es necesario determinar qué pruebas diagnósticas de LTBi son útiles en la población de pacientes con infección por HTLV-1 (10,11,12).

La prueba cutánea con derivado proteico purificado (PPD) se basa en la hipersensibilidad retardada a antígenos presentes en micobacterias. Si existe una reacción inflamatoria (induración) en el lugar de inoculación, se considera que el paciente posee linfocitos sensibilizados a estos antígenos (evidencia indirecta de haber sido infectado previamente por *M.tuberculosis*). Por otro lado, el QuantiFERON, un tipo de Ensayos de Liberación de Interferón Gamma (IGRAs) se basa en la producción de IFN- γ de las células sanguíneas luego de estimularlas con antígenos específicos de *M.tuberculosis*. Se comparan la producción de IFN- γ en tres muestras: control, estimuladas con mitógenos y estimuladas con antígenos. Un aumento de IFN- γ en la muestra estimulada con antígenos indica indirectamente presencia de linfocitos sensibilizados a *Mtb* (13,14).

Hay evidencia contradictoria respecto a la utilidad del PPD en pacientes con HTLV-1. Estudios previos sugieren que pacientes con HTLV-1 presentan una reacción cutánea disminuida ante el PPD lo que podría indicar que la infección por HTLV-1 suprime la respuesta de hipersensibilidad retardada específica para PPD; otros estudios reportan estas alteraciones en paciente con HTLV-1 de género masculino y mayores de 60 años de edad; por último, se cuenta con evidencia que sugiere que la prueba PPD no se encuentra alterada en pacientes con infección por HTLV-1 (9,11,12).

Los IGRAs no han sido estudiados en pacientes con infección por HTLV-1 y no se conoce si

las alteraciones inmunológicas de la infección, como la producción espontánea de IFN- γ , alterarían el rendimiento de la prueba, determinando un alto porcentaje de resultados indeterminados y convirtiéndola en inefectiva en esta población.

En un país con una prevalencia elevada de HTLV-1 y tuberculosis, proponemos evaluar el grado de concordancia entre las pruebas de PPD e IGRA en una muestra de pacientes con infección por HTLV-1 y en riesgo a LTBi. Esto nos permitirá determinar en esta población tanto el desempeño del IGRA, incluyendo el porcentaje de resultados indeterminados, como el del PPD. Estos resultados deben contribuir a determinar así su rol en el diagnóstico de infección por tuberculosis latente en esta población, tanto en la práctica clínica como en futuros proyectos de investigación de TB y HTLV-1.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño de estudio y población de estudio

El presente estudio es un análisis secundario de la base de datos proveniente del estudio “Respuesta Inmune en la Co-Infección por HTLV-1 y Tuberculosis” aprobado por el CIE Código SIDISI: 63921, realizado en el Instituto de Medicina Tropical (IMT) Alexander von Humboldt. Los pacientes incluidos en la base de datos pertenecen a la cohorte de pacientes con infección por HTLV-1 seguida por el Instituto de Medicina Tropical (IMT) Alexander von Humboldt. La base de datos contiene información de 41 participantes entre 18 y 65 años de edad sin antecedentes ni evidencia actual de tuberculosis activa (antecedente de haber sido diagnosticado de tuberculosis activa o haber recibido tratamiento para tuberculosis, tos por ≥ 2 semanas, sudoración nocturna ≥ 2 semanas o baja de peso $> 5\%$ del peso corporal en los últimos 3 meses).

Base de Datos y procedimientos considerados en el estudio original

La base de datos utilizada incluye información clínica, antecedentes, contacto positivo para

tuberculosis, comorbilidades y uso de corticoides por más de seis meses e información laboratorial (ELISA y WesternBlot para HTLV-1) de los participantes. Tal información fue recolectada de manera confidencial mediante entrevistas y revisión de historias clínicas para el estudio mencionado. Para determinar el estado de vacunación BCG, se consideró vacunados a aquellos pacientes que afirmaban haber recibido vacuna por BCG y/o aquellos sujetos que presentaban una cicatriz compatible con la vacuna BCG. No se incluyó en la recolección de la base de datos el estado nutricional de los pacientes, ni otros factores diferentes a los previamente mencionados, que alteren el estado inmune.

En el estudio original, luego de obtener las muestras de sangre para el QuantiFERON, se inocularon 0.1ml de Derivado Purificado Proteico en el antebrazo. La lectura del PPD se realizó a las 48 horas por personal capacitado. Los criterios utilizados para los resultados de QuantiFERON, son los parámetros indicados del fabricante y se muestran en la Tabla 1.

Análisis de datos

Se incluyeron en el análisis del presente estudio a todos aquellos participantes en la base de datos con información completa respecto a los resultados de PPD y QuantiFERON.

Se utilizó información clínica como por ejemplo procedencia, información sobre contacto positivo para tuberculosis, antecedente de BCG a través de la presencia de cicatriz, y uso de corticoides por más de seis meses además de información laboratorial para caracterizar a la población del presente estudio. Se realizó la comparación de resultados de PPD y QuantiFERON en una tabla 2x2, utilizando variables dicotómicas de resultados positivos y negativos para cada prueba. Para el caso de QuantiFERON, se reportó la frecuencia de resultados indeterminados. Para el caso de PPD, los análisis se realizaron considerando dos puntos de corte para PPD positivo: de $\geq 10\text{mm}$ y $\geq 5\text{mm}$. El primer valor representa el valor indicado en población general y el segundo valor es utilizado en pacientes inmunosuprimidos (13,15). Se determinó el porcentaje de resultados concordantes: el porcentaje de participantes

con resultados iguales (positivo-positivo o negativo-negativo) de IGRA y PPD. Se calculó el coeficiente Kappa utilizando el paquete estadístico STATA para determinar el nivel de concordancia entre los resultados de IGRA y PPD. Consideramos para el coeficiente Kappa una pobre concordancia si el valor calculado es ≤ 0.20 , concordancia débil si tiene valores desde 0.21 hasta 0.4, aceptable entre 0.41 y 0.6, buena concordancia entre 0.61 y 0.8 y excelente si es ≥ 0.81 .

Se analizaron las características clínicas y demográficas de la población respecto al diagnóstico de infección latente por tuberculosis según los resultados del PPD y QuantiFERON. Se realizaron dos comparaciones, la primera utilizando los resultados de PPD y la segunda utilizando los resultados de QuantiFERON para determinar el estado de infección latente de tuberculosis y dividir a los participantes según dicho diagnóstico.

Se determinó la prevalencia de LTBi en la población estudiada según los resultados positivos de PPD y QuantiFERON, y según una estrategia secuencial utilizando ambas pruebas. Se comparó las prevalencias de LTBi según los resultados de PPD positivo, QuantiFERON positivo, y ambas pruebas concordantes positivas.

Consideraciones éticas

El protocolo de este estudio fue aprobado bajo la categoría de excepción de supervisión por el Comité de Ética de la Universidad Peruana Cayetano Heredia (Código SIDISI del Proyecto: 100897).

RESULTADOS

Del total de 41 participantes del estudio original, se incluyeron 39 participantes en el análisis del presente estudio. Dos pacientes no fueron incluidos pues se carecía de información sobre

el resultado de PPD. Las características clínicas de la población se pueden observar en Tabla 2.

No se encontraron resultados indeterminados de QuantiFERON. Obtuvimos concordancia entre los resultados de QuantiFERON y PPD en 32 sujetos (82.0%). El coeficiente Kappa calculado fue de 0.64 (IC: 0.42-0.88) indicando una buena concordancia en los resultados de ambos métodos diagnósticos, de acuerdo a los intervalos establecidos en la metodología (ver Tabla 3). A pesar de ello, el intervalo de confianza del coeficiente Kappa es significativamente amplio, incluyendo valores en el extremo inferior indicativos de una concordancia aceptable y en el valor superior de una concordancia excelente.

Al utilizar un valor de induración de PPD ≥ 5 mm en lugar de ≥ 10 mm para definir un resultado positivo, los resultados concordantes fueron 31 (80%) y el coeficiente Kappa a 0.599 (IC: 0.36-0.84). Solo 1 resultado de PPD cambió al utilizar este nuevo punto de corte, encontrando una concordancia aceptable entre ambas pruebas (ver Tabla 4).

Al comparar a los pacientes con PPD positivo y negativo, no se observó diferencias significativas en ninguna de las variables clínicas analizadas: edad, sexo, uso de corticoides, presencia de complicaciones por HTLV-1, antecedente de profilaxis para TB, vacunación BCG y antecedente de contacto con TB (ver Tabla 5). Tampoco hubo diferencias significativas al comparar a los participantes según el resultado de QuantiFERON (ver Tabla 6).

Al evaluar los pacientes con resultados discordantes, la mayoría (5/6) fueron QuantiFERON negativo – PPD positivo. La edad promedio de estos sujetos fue de 47 años; 4 eran de sexo masculino y ninguno había recibido corticoides en los últimos 6 meses. Dos de ellos tenían una enfermedad asociada a HTLV-1. Entre los resultados discordantes, un participante tuvo resultados de QuantiFERON positivo – PPD negativo; este participante tenía 34 años de

edad, presentaba una enfermedad asociada a HTLV-1, y no había recibido corticoides en los últimos 6 meses.

Si se utilizara los resultados de PPD para determinar el diagnóstico de LTBi, 22 (56%) pacientes serían diagnosticados con infección latente. Si se utiliza el QuantiFERON, 17 (43%) pacientes tendrían un diagnóstico de LTBi. Por otro lado, si se utiliza una estrategia secuencial (PPD positivo confirmado por QuantiFERON positivo o vice versa), 16 pacientes (41.0%) presentarían LTBi y 6 (15.4%) no tendrían un diagnóstico de LTBi confirmado por QuantiFERON.

DISCUSIÓN

La ausencia de resultados indeterminados de QuantiFERON indican que a pesar de la mayor producción espontánea de IFN- γ descrita en esta población, el QuantiFERON podría ser un método diagnóstico útil para pacientes con infección por HTLV-1. Nuestro estudio encontró una buena concordancia entre los resultados de QuantiFERON y PPD en pacientes con HTLV-1; tal concordancia disminuyó pero se mantuvo en el rango aceptable al utilizar un valor de induración de PPD ≥ 5 mm como punto de corte para PPD positivos.

Otros estudios han evaluado la concordancia entre QuantiFERON y PPD en diferentes poblaciones obteniendo resultados muy variables, demostrando desde una concordancia pobre hasta una concordancia excelente (9,16). Es decir, el nivel de concordancia entre ambas pruebas varía significativamente según la población en la que se estudia. Un estudio realizado en Brasil encontró una concordancia pobre (Kappa ≤ 0.20) en pacientes con VIH, donde la mayoría de resultados discordantes descritos eran PPD negativos e IGRA positivos. Otro estudio con participantes de España encontró una concordancia excelente en aquellos pacientes sin VIH que no habían recibido vacuna BCG (Kappa 0.81). En ese mismo estudio, la concordancia fue menor en sujetos que habían recibido BCG (Kappa 0.59), siendo la

mayoría de resultados discordantes en ese grupo IGRA negativo – PPD positivo. Ningún estudio ha evaluado la concordancia entre ambas pruebas en pacientes con HTLV-1. Esto indica que la concordancia entre IGRA y PPD depende mucho de la población en la que se realizan las pruebas, resaltando la importancia de este estudio para portadores de HTLV-1 (14,16,17).

En nuestro estudio, la mayoría de pacientes con resultados discordantes tuvieron un PPD positivo e IGRA negativo. No existe un Gold-Standard para el diagnóstico de LTBi y no conocemos qué pacientes de los estudiados progresarán a TB activa (como equivalente a un diagnóstico LTBi correcto), por lo que no podemos determinar si aquellos resultados discordantes son realmente PPD falsos positivos o falsos negativos de QuantiFERON. La discordancia entre ambas pruebas podría ser explicada por falsos positivos de PPD causada por haber recibido vacunación BCG. Existe una asociación más fuerte entre antecedente de vacunación BCG y PPD positivo, y el PPD tiene una menor especificidad en pacientes que han recibido esta vacuna. Otra opción sería por falsos negativos de IGRA, ya que se ha descrito una menor sensibilidad de IGRA en poblaciones con prevalencia alta de tuberculosis (13,18,19). Sin embargo, la menor sensibilidad de IGRA en la población general en regiones con alta prevalencia de TB es causada principalmente por la menor sensibilidad de IGRA en pacientes con TB activa, y no por la menor sensibilidad de IGRA en pacientes con LTBi (17,20,21). Al no incluir sujetos con TB activa en nuestro estudio, consideramos que es poco probable que los resultados discordantes PPD positivo – QuantiFERON negativo sean causados por falsos negativos de QuantiFERON (17,20,21). Por último, la diferencia entre los periodos ventanas entre ambas pruebas podría explicar resultados positivos de PPD con IGRA negativos. Lamentablemente, no es posible saber con certeza qué sujetos de nuestro estudio tuvieron una exposición a Mtb reciente, ni si habría mayor concordancia entre las pruebas al repetir el QuantiFERON luego del periodo ventana. Además, debido a la

prevalencia de TB en el Perú, es poco probable que la exposición haya ocurrido recientemente (14,22).

Resultados falsos negativos de QuantiFERON también podrían explicar estos resultados discordantes. Los factores asociados a resultados falsos negativos de QuantiFERON son edad mayor de 65 años, linfopenia y presentar enfermedad neoplásica. Solo uno de los pacientes que presentó resultados discordantes tenía más de 65 años, mientras que ninguno presentaba enfermedad neoplásica. No se determinó los números de linfocitos en sangre en ninguno de los pacientes (23).

Si bien existe evidencia que demuestra que los pacientes con HTLV-1 presentan una reacción disminuida al PPD, otros estudios no han encontrado diferencias en los resultados de PPD entre pacientes con y sin HTLV-1 con TB activa. Esta mayor anergia al PPD en HTLV-1 se reflejaría en nuestro estudio como un mayor número de falsos negativos del PPD y posiblemente en un mayor número de resultados discordantes, PPD negativo - QuantiFERON positivo (8,11).

La reacción disminuida al PPD en dichos estudios se asociaba a mayor edad y con el sexo masculino, a diferencia de la población en nuestro estudio que tiene un promedio de edad menor a 70 años y es mayoritariamente femenino. En nuestro estudio, el único resultado discordante PPD negativo – QuantiFERON positivo ocurrió en un paciente masculino de 34 años. Es decir, presentaba una de las dos variables asociadas a anergia del PPD en pacientes HTLV-1 (12).

Aunque el estudio no estuvo diseñado para determinar el mejor punto de corte de PPD para el diagnóstico de LTBi en pacientes con infección por HTLV-1, la menor concordancia obtenida al disminuir el punto de corte para PPD podría indicar que el punto de corte ≥ 10 mm en pacientes con HTLV-1 es más apropiado que aquel utilizado para individuos

inmunocomprometidos. Recomendamos futuros estudios para determinar el mejor punto de corte para definir un PPD positivo en esta población.

La prevalencia de LTBi en la población estudiada varía según la estrategia diagnóstica utilizada. Si utilizáramos una estrategia secuencial (utilizando el QuantiFERON para confirmar el diagnóstico en pacientes con PPD positivo), el porcentaje diagnosticado con LTBi sería menor que al utilizar sólo un resultado de PPD positivo para el diagnóstico. Por las características de la población estudiada (predominantemente femenino, menor a 70 años y con un número significativo de vacunación BCG), es posible que el PPD sobre-estime (y no sub-estime) el número de pacientes con HTLV-1 con LTBi. De ser así, esto tendría consecuencias en la práctica clínica y en futuros estudios. Por ejemplo, el uso solo de PPD podría aumentar el uso de profilaxis para TB en pacientes que no necesariamente se beneficien de ella. Utilizar el método secuencial podría evitar diagnosticar como LTBi a aquellos con falsos positivos de PPD. Sin embargo, al no existir un Gold-Standard para el diagnóstico de LTBi, no es posible ser concluyentes en este aspecto. La prevalencia de LTBi es similar utilizando la estrategia secuencial, como al utilizar solo un QuantiFERON positivo. Esto sugiere que la estrategia secuencial podría ser más costo-efectiva que utilizar solo QuantiFERON.

La prevalencia de LTBi no varía si se varía el orden de las pruebas en una estrategia secuencial, ya que el orden no varía el número final de resultados concordantes. Sin embargo, si se utilizara primero el QuantiFERON seguido por el PPD, solo un (3%) paciente dejaría de recibir el diagnóstico de LTBi luego de recibir el PPD como segunda prueba. Es decir solo un paciente sería catalogado como falso positivo de QuantiFERON. Este número es menor a los 6 (15%) pacientes que dejarían de ser diagnosticados de LTBi si se utilizara primero PPD seguido por QuantiFERON.

La muestra utilizada no es adecuada para ser concluyentes, pero los resultados obtenidos al comparar las variables clínicas según resultados de PPD y QuantiFERON podrían indicar que la edad, el sexo y el uso de corticoides no se asocian al riesgo de LTBi en pacientes con HTLV-1. A diferencia de la asociación descrita entre HAM/TSP y TB activa, nuestro estudio no encontró asociación entre presencia de complicaciones asociadas a HTLV-1 y LTBi (8). Esto plantea la hipótesis de que la presencia de complicaciones por HTLV-1 podría aumentar la progresión a TB activa desde LTBi pero es independiente al riesgo de adquirir la infección por TB. Se ha demostrado que los pacientes con HAM/TSP presentan una mayor expresión de genes inflamatorios y una mayor producción de IFN- γ comparada a los pacientes con HTLV-1 sin complicaciones (3,6).

Nuestros resultados indican que a pesar de la mayor producción de IFN- γ , el QuantiFERON es una herramienta útil en pacientes con HTLV-1 y nos permite disponer de una nueva herramienta diagnóstica de LTBi para la identificación de los pacientes en riesgo de progresión a enfermedad por tuberculosis. Esto será útil tanto en la práctica clínica, como en futuros estudios que busquen determinar la historia natural de la tuberculosis en HTLV-1 y los mecanismos inmunológicos subyacentes.

Nuestros resultados tampoco encontraron una asociación entre el antecedente de contacto con tuberculosis y resultados positivos de QuantiFERON o PPD. Esto podría deberse a un sesgo de memoria o a exposición no conocida en una región con alta prevalencia de TB.

Por último, 2 pacientes consignados en la Base de Datos fueron excluidos de nuestro análisis por ausencia de resultado de PPD al no retornar para la lectura del PPD. Esto ilustra la ventaja del resultado inmediato del QuantiFERON, frente a la necesidad de una segunda visita para obtener un resultado de PPD. El uso de los IGRAs podría ser más conveniente para futuras investigaciones de HTLV-1 y TB en donde disminuir el número de pérdidas es importante.

En cuanto a las limitaciones del estudio, no es posible determinar qué pacientes verdaderamente tienen LTBi y la muestra es limitada; por ello, los intervalos de confianza obtenidos son amplios y pocos cambios en los resultados de Quantiferon y PPD tienen un impacto importante en el análisis. Esto se evidencia con la variación significativa de concordancia al utilizar un punto de corte de ≥ 5 mm para el PPD. Consideramos que el número relativamente pequeño de los participantes es suficiente para cumplir los objetivos del estudio y determinar si el QuantiFERON es una herramienta útil para el diagnóstico de LTBi en esta población. Además, al utilizar el valor inferior del intervalo de confianza para Kappa (0.42) aún se obtiene una concordancia aceptable. Es decir, aún en el peor escenario la concordancia entre ambas pruebas es aceptable. Otra posible limitante es la falta de información acerca de la exposición a TB. En una región con alta prevalencia de tuberculosis, no es posible determinar exactamente qué sujetos han estado expuestos. Por otro lado, en aquellos que refieren haber estado expuestos, nuestro estudio no cuenta con información acerca del momento en que ocurrió la exposición a TB, es decir, el tiempo desde que ocurrió la exposición hasta donde se obtuvo el PPD y QuantiFERON.

En cuanto a las fortalezas del estudio, la simultánea aplicación del PPD y obtención de muestras para el QuantiFERON para la elaboración de la base de datos hace válida la comparación de ambas pruebas. Al eliminarse la posibilidad de exposición (adquisición de LTBi) entre una prueba y otra, los resultados de ambas pruebas son verdaderamente concordantes o discordantes. Esto también evitó que haya interacción entre ambas pruebas. Si bien el inóculo de PPD puede generar falsos positivos en los IGRA, esto no ocurre si el IGRA es tomado en los primeros 3 días desde la inyección de PPD (13). Haber tomado ambas pruebas el mismo día excluye esta posibilidad. Si bien no se conoce el periodo ventana exacto para los IGRA, se ha demostrado que la conversión del PPD ocurre en menor tiempo desde la exposición comparado con QuantiFERON. Existe evidencia que indica que la

concordancia entre PPD e IGRA aumenta luego de un periodo ventana de 1 a 2 meses (14,22). Por lo tanto, pudiese haber sujetos en nuestro estudio que hayan estado expuestos a Mtb en los últimos 2 meses, aunque no es posible obtener información confiable sobre la exposición a Mtb. A pesar de esto, esta diferencia en el periodo ventana entre ambas pruebas sub-estimaría la concordancia. Por lo que, en caso de haber ocurrido, la concordancia *real* entre ambas pruebas sería mayor a la obtenida en nuestro estudio.

Consideramos que nuestros resultados demuestran que es apropiado el uso de QuantiFERON para el diagnóstico de LTBi en pacientes con HTLV-1, y que las características de los sujetos analizados hacen que estos resultados sean aplicables a la población con HTLV-1 en general. Sin embargo, el menor costo y la mayor accesibilidad del PPD hacen que sea el método más utilizado para el diagnóstico de LTBi en el Perú.

CONCLUSIONES

QuantiFERON y PPD tienen una buena concordancia en pacientes con infección por HTLV-1 y podría ser una prueba diagnóstica alternativa para LTBi en esta población.

Se requieren más estudios para determinar la sensibilidad y especificidad de QuantiFERON en pacientes con HTLV-1, y para conocer cómo la infección por HTLV-1 afecta la historia natural de la tuberculosis.

A pesar de un estado pro-inflamatorio en pacientes con HTLV-1, previamente descrito, la respuesta inmune específica contra antígeno de TB no parece afectada en este grupo.

Por ser IGRA una prueba más costosa, PPD continúa siendo el método diagnóstico más apropiado para LTBi en población general portador de HTLV-1, sin embargo, para estudios de investigación, donde se requiere de mayor sensibilidad y especificidad, recomendamos el uso de IGRA como prueba confirmatoria secuencial. Son necesarios estudios longitudinales

para determinar la sensibilidad y especificidad de QuantiFERON en pacientes con HTLV-1 y para conocer cómo la infección por HTLV-1 afecta la historia natural de la Tuberculosis.

RECOMENDACIONES

Recomendamos el uso del PPD para el diagnóstico de LTBi en pacientes con HTLV-1 en el ámbito clínico, por el bajo costo de la prueba. Sin embargo, favorecemos el uso de QuantiFERON en futuras investigaciones de HTLV-1 por las ventajas descritas en este trabajo.

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES

No se presentan conflictos de intereses en el desarrollo del presente estudio.

FINANCIAMIENTO

Este estudio fue autofinanciado

RECONOCIMIENTOS

Los autores le agradecen a Daniel Hoces por la ayudaba brindada al facilitar la base de datos, y a nuestros asesores por dedicarle tiempo a este trabajo y a nuestra educación.

REFERENCIAS

1. Gotuzzo E; Verdonck K; Gonzalez E, Cabada M. Virus linfotrópico humano de células T tipo 1 (HTLV-1): Una infección endémica en el Perú. *Rev. perú. med. exp. salud publica* [online]. 2004, vol.21, n.4, pp. 253-260. ISSN 1726-4634.
2. Gessain, A., & Cassar, O. (2012). Epidemiological aspects and world distribution of HTLV-1 infection. *Frontiers in Microbiology*, 3(November), 1–23. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2012.00388>
3. Tattermusch, S., & Bangham, C. R. M. (2012). HTLV-1 infection : what determines the risk of inflammatory disease? *Trends in Microbiology*, 20(10), 494–500. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2012.07.004>
4. Marsh, B. J. (1996). Infectious Complications of Human T Cell Leukemia / Lymphoma Virus Type I Infection. *Clinical Infectious Diseases*, 23(1), 138–145. <https://doi.org/https://doi.org/10.1093/clinids/23.1.138>
5. Verdonck, K., González, E., Henostroza, G., Nabeta, P., Llanos, F., Cornejo, H., & Vanham, G. (2007). HTLV-1 infection is frequent among out-patients with pulmonary tuberculosis in northern Lima , Peru. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 11(April), 1066–1072.
6. Santos, S., Porto, A., Muniz, A., de Jesus, A., Magalhães, E., Melo, A., Dutra, W., Gollob, K. and Carvalho, E. (2004). Exacerbated inflammatory cellular immune response characteristics of HAM/TSP is observed in a large proportion of HTLV-I asymptomatic carriers. *BMC Infectious Diseases*, 4(1).
7. De Lourdes Bastos M, Osterbauer B, Mesquita DL, et al. Prevalence of HTLV-1 infection in hospitalized patients with tuberculosis. *The international journal of tuberculosis and lung disease : the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease*. 2009;13(12):1519-1523.
8. de Lourdes Santana Bastos, M., Neves, Y., Carvalho, N., Souza, A., Neto, A., Siqueira, I., Santos, S. and Carvalho, E. (2015). Consequences of the association between HTLV-1 and tuberculosis. *Retrovirology*, 12(Suppl 1), p.77.
9. Bastos, M., Santos, S., Souza, A., Finkmoore, B., Bispo, O., Barreto, T., Cardoso, I., Bispo, I., Bastos, F., Pereira, D., Riley, L. and Carvalho, E. (2012). Influence of HTLV-1 on the clinical, microbiologic and immunologic presentation of tuberculosis. *BMC Infectious Diseases*, 12(1).

10. Mascarenhas RE, Brodskyn C, Barbosa G, Clarêncio J, Andrade-Filho AS, Figueiroa F, Galvão-Castro B, Grassi F. Peripheral Blood Mononuclear Cells from Individuals Infected with Human T-Cell Lymphotropic Virus Type 1 Have a Reduced Capacity To Respond to Recall Antigens. *Clinical and Vaccine Immunology*, May 2006, p. 547–552.
11. Hisada, M., Stuver, S., Okayama, A. and Mueller, N. (1999). Gender Difference in Skin Reactivity to Purified Protein Derivative Among Carriers of HTLV-I in Japan. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 22(3), p.302.
12. Murai K, Tachibana N, Shioiri S, Shishime E, Okayama A, Ishizaki J, Tsuda K, Mueller N. Suppression of delayed-type hypersensitivity to PPD and PHA in elderly HTLV-I carriers. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 1990;3(10):1006-9.
13. A. Trajman, R. E. Steffen, and D. Menzies, “Interferon-Gamma Release Assays versus Tuberculin Skin Testing for the Diagnosis of Latent Tuberculosis Infection: An Overview of the Evidence,” *Pulmonary Medicine*, vol. 2013, Article ID 601737, 11 pages, 2013. doi:10.1155/2013/601737
14. Anibarro L, Trigo M, Villaverde C, Pena A, González-Fernández Á. Tuberculin skin test and interferon- γ release assay show better correlation after the tuberculin ‘window period’ in tuberculosis contacts. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*. 2011;43(6-7):424-429.
15. Paul A. Jensen, PhD, Lauren A. Lambert, MPH, Michael F. Iademarco, MD, Renee Ridzon, M. (2005). *Morbidity and Mortality Weekly Report Guidelines for Preventing the Transmission of Mycobacterium tuberculosis in Health-Care Settings*, 2005 (Vol. 54).
16. Kussen G, Dalla-Costa L, Rossoni A, Raboni S. Interferon-gamma release assay versus tuberculin skin test for latent tuberculosis infection among HIV patients in Brazil. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*. 2016;20(1):69-75.
17. World Health Organization. Use of Tuberculosis Interferon- Gamma Release Assays (IGRAs) in Low- and Middle-Income Countries: Policy Statement, World Health Organization, Geneva, Switzerland, 2011.
18. Beshir M, Zidan A, El-Saadny H, Ramadan R, Karam N, Amin E et al. Evaluation of the Immune Response to Interferon Gamma Release Assay and Tuberculin Skin Test Among BCG Vaccinated Children in East of Egypt. *Medicine*. 2016;95(17):e3470.
19. Sharma SK, Vashishtha R, Chauhan LS, Sreenivas V, Seth D. Comparison of TST and IGRA in Diagnosis of Latent Tuberculosis Infection in a High TB-Burden

- Setting. Hasnain SE, ed. PLoS ONE. 2017;12(1):e0169539. doi:10.1371/journal.pone.0169539.
20. Metcalfe JZ, Everett CK, Steingart KR, et al. Interferon- γ Release Assays for Active Pulmonary Tuberculosis Diagnosis in Adults in Low- and Middle-Income Countries: Systematic Review and Meta-analysis. *The Journal of Infectious Diseases*. 2011;204(Suppl 4):S1120-S1129. doi:10.1093/infdis/jir410.
 21. Sester M, Sotgiu G, Lange C, Giehl C, Girardi E, Migliori G et al. Interferon- release assays for the diagnosis of active tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *European Respiratory Journal*. 2010;37(1):100-111.
 22. S.W. Lee, D.K. Oh, S.H. Lee, H.Y. Kang, C-T. Lee, J-J. Yim. Time interval to conversion of interferon-gamma release assay after exposure to tuberculosis. *European Respiratory Journal* 2011 37: 1447-1452; DOI: 10.1183/09031936.00089510
 23. Kwon Y-S, Kim YH, Jeon K, Jeong B-H, Ryu YJ, Choi JC, et al. (2015) Factors that Predict Negative Results of QuantiFERON-TB Gold In-Tube Test in Patients with Culture-Confirmed Tuberculosis: A Multicenter Retrospective Cohort Study. *PLoS ONE* 10(6): e0129792. doi:10.1371/journal.pone.0129792

TABLAS

Tabla 1. Definiciones de resultados positivos, negativos e indeterminados de QuantiFERON

Nulo (UI/mL)	Antígeno TB - Nulo	Resultado de
≤ 8.00	< 0.35	Negativo
≤ 8.00	≥ 0.35 y $< 25\%$ del Nulo	Negativo
≤ 8.00	≥ 0.35 y $\geq 25\%$ del Nulo	Positivo
> 8.00	Cualquiera	Indeterminado

Prospecto de QuantiFERON[®] -TB Gold (QFT[®]) ELISA 2. (n.d.).

Tabla 2: Características de pacientes incluidos en el estudio (n=39)

Variables	HTLV-1 (n = 39)
Edad (años)	50.2 ± 13.0
Masculino (n,%)	13 (33 %)
Tratamiento con corticoides en los últimos 6 meses (n,%)	4 (10 %)
Complicación asociada (n, %)	25 (64%)
PPD positivo (n,%)	22 (56%)
IGRA positivo (n,%)	17 (44 %)
Profilaxis para Tuberculosis	4 (10 %)
Vacunación BCG (n, %)	20 (51 %)
Historia de contacto TB (n, %)	15 (38 %)

Tabla 3. Comparación de resultados de IGRA y PPD $\geq 10\text{mm}$

	PPD Positivo	PPD Negativo	Total
IGRA Positivo	16	1	17
IGRA Negativo	6	16	22
Total	22	17	39

Concordancia de 82.0%. Coeficiente Kappa: 0.64 (IC: 0.42-0.88)

Tabla 4. Comparación de resultados de IGRA y PPD ≥ 5 mm

	PPD Positivo	PPD Negativo	Total
IGRA Positivo	16	1	17
IGRA Negativo	7	15	22
Total	23	16	39

Concordancia de 79.5%. Coeficiente Kappa: 0.59 (IC: 0.36-0.84).

Tabla 5. Características de población con diagnóstico de LTBi y sin diagnóstico de LTBi según resultado de PPD

Variables	LTBi	NO LTBi	Valor p
	PPD Positivo (n = 22)	PPD Negativo (n=17)	
Edad (años)	49.7 ± 14.6	51 ± 12.2	0.75
Masculino (n,%)	9 (41 %)	4 (24 %)	0.25
Tratamiento con corticoides en los últimos 6 meses (n,%)	3 (14 %)	1 (6 %)	0.43
Complicación asociada (n, %)	13 (59 %)	12 (71 %)	0.46
Profilaxis para TB (n, %)	4 (18 %)	0 (0 %)	0.06
Vacunación BCG (n, %)	9 (82%)	11 (92 %)	0.48
Historia de contacto TB (n, %)	11 (50 %)	4 (24 %)	0.09

Tabla 6. Características de población con diagnóstico de LTBi y sin diagnóstico de LTBi según resultado de QuantiFERON

Variables	LTBi	NO LTBi	Valor p
	IGRA Positivo (n = 17)	IGRA Negativo (n=22)	
Edad (años)	51.9 ± 14.2	49.0 ± 11.3	0.48
Masculino (n,%)	6 (35 %)	7 (32 %)	0.68
Tratamiento con corticoides en los últimos 6 meses (n,%)	3 (18 %)	1 (5 %)	0.15
Complicación asociada (n, %)	12 (71 %)	13 (59%)	0.29
Profilaxis para TB (n, %)	4 (24 %)	0 (0 %)	0.012
Vacunación BCG (n, %)	7 (41 %)	13 (59 %)	0.238
Historia de contacto TB (n, %)	6 (35 %)	9 (41 %)	0.89