

Jiménez-Villanueva, Emmanuel Gabriel<sup>1</sup>  
 Contreras-López, Sergio<sup>1</sup>  
 Fuentes-Monterrosa, Tania<sup>1</sup>  
 Martínez-Rodríguez, Julio César<sup>1</sup>  
 Betanzos-López, Aracely<sup>1</sup>

## Tuberculosis latente en pacientes que viven con VIH en la frontera sur de Chiapas

## Latent tuberculosis in patients living with HIV on the southern border of Chiapas

Fecha de aceptación: noviembre 2024

### Resumen

Aproximadamente una cuarta parte de la población mundial tiene infección tuberculosa latente (LTBI). El riesgo de evolución de LTBI a infección activa es significativo, y en personas que contraen la infección por VIH el riesgo aumenta hasta 80%.

**METODOLOGÍA:** estudio retrospectivo, descriptivo y transversal en una cohorte de pacientes con infección por VIH atendidos en el Servicio de Infectología del Hospital Regional de Alta Especialidad (HRAE) Ciudad Salud de 2016 a 2019. Se determinó la prevalencia de LTBI mediante ensayo de liberación de interferón gamma (IGRA), se elaboró un análisis descriptivo de variables sociodemográficas y bioquímicas, y se realizó una de regresión logística multivariada para correlacionar los resultados de la prueba IGRA y el conteo de linfocitos T CD4.

**RESULTADOS:** se estudió a 63 pacientes, 81% hombres, edad media 34.6 años. El 74% con inmunodepresión grave (conteo LT CD4 <200 cel/mm<sup>3</sup>). El 84% de las pruebas realizadas fueron QuantiFERON®-TB Gold In-Tube; 13% de las pruebas resultaron positivas. Se determinó una prevalencia de LTBI de 8%. No se encontró correlación entre el resultado del IGRA y el conteo LT CD4.

**CONCLUSIÓN:** la prevalencia de LTBI en pacientes que viven con VIH es menor a lo estimado en la población general a nivel mundial y nacional. No se identificó una relación estadísticamente significativa entre el estatus inmunológico (LT CD4) y los resultados de la prueba IGRA. Se deben evaluar de forma integral las variables del huésped y la presentación clínica de la TB al obtener un resultado negativo de IGRA.

**Palabras clave:** tuberculosis latente, IGRA, VIH/SIDA, QuantiFERON®-TB, Chiapas.

### Abstract

**BACKGROUND:** approximately one quarter of the world's population has latent tuberculosis infection (LTBI). The risk of LTBI progression to active infection is significant and in people with HIV infection the risk increases up to 80%.

**METHODOLOGY:** retrospective, descriptive and cross-sectional study, in a cohort of patients with HIV infection attended by the infectious disease service of the HRAE Ciudad Salud from 2016-2019. The prevalence of LTBI was determined by interferon gamma release assay (IGRA), a descriptive analysis of sociodemographic and biochemical variables was developed, and a multivariate logistic regression was performed to correlate the results of the IGRA test and CD4 T lymphocyte count.

**RESULTS:** 63 people were studied, 81% men, mean age 34.6 years. 74% with severe immunosuppression (LT CD4 count <200 cells/mm<sup>3</sup>). 84% of tests performed were QuantiFERON®-TB Gold In-Tube; 13% of tests were positive. A prevalence of LTBI was determined to be 8%. No correlation was found between IGRA result and LT CD4 count.

**CONCLUSION:** the prevalence of LTBI in patients living with HIV is lower than estimated in the general population worldwide and nationally. No statistically significant relationship was identified between immune status (LT CD4) and IGRA's test results. Host variables and clinical presentation of TB should be comprehensively evaluated when obtaining a negative IGRA result.

**Keywords:** latent tuberculosis infection, IGRA's, HIV/AIDS, QuantiFERON®-TB, Chiapas.

<sup>1</sup> Hospital Regional de Alta Especialidad Ciudad Salud, Tapachula, Chiapas

**Correspondencia:** Dr. Emmanuel Gabriel Jiménez Villanueva  
 Hospital Regional de Alta Especialidad Ciudad Salud

Carretera Federal 225 Tapachula-Puerto Madero, km 16+200 s/n, Colonia Los Toros, C.P. 30830, Tapachula, Chiapas, México.

**Correo electrónico:** dremmanueljimenezv@gmail.com

## Introducción

En 2022, la Organización Mundial de la Salud (OMS) estimó que 10.6 millones de personas enfermaron de tuberculosis (TB), 3.1% en la región de América, de éstos, sólo 7.5 millones de casos se diagnosticaron y notificaron. Entre los casos incidentes de TB, 6.3% eran personas que vivían con VIH, de los cuales, 85% recibía tratamiento antirretroviral (TAR). Las muertes registradas para ese mismo año fueron de 1.3 millones en todo el mundo, y se estima que 136 mil fueron personas adultas que vivían con VIH.<sup>1</sup>

De acuerdo con el Centro Nacional de Programas Preventivos y Control de Enfermedades (Cenaprece), en 2021 la tasa de incidencia de TB en México se estimaba en 15.7 por cada 100 mil habitantes; al hacer un análisis de datos por estados, para 2021 la mayor carga de TB se concentraba en el norte y el sureste (Baja California, Sonora, Tamaulipas, Tabasco, Nuevo León, Guerrero, Quintana Roo, Veracruz y Chiapas), el reporte para Chiapas era una tasa de 22.6 por cada 100 mil habitantes.<sup>2</sup>

En 2014, la estimación de la prevalencia de infección tuberculosa latente (LTBI) en la población general era de 23%; en la región de las Américas la prevalencia de LTBI se estimó en 11% para la misma población y el mismo año. En México, la mediana de prevalencia poblacional estimada con LTBI en 2014 fue de entre 10 a 20% en la población general. Se calcula que de 5 a 10% de las personas con LTBI evolucionará a enfermedad activa durante su vida. La prevención de la TB activa mediante el diagnóstico y tratamiento de la LTBI es uno de los elementos estratégicos más importantes para eliminar la TB.<sup>3-6</sup>

El término de latencia se utiliza desde 1927, propuesto por Opie y Aronson, quienes reportaron la presencia de micobacterias en 10% de las lesiones tuberculosas antiguas (principalmente nódulos calcificados y nódulos caseosos encapsulados) de tejido pulmonar y ganglios linfáticos, lo que genera enfermedad activa en cobayos a los que se les inoculó una forma homogeneizada de aquellos tejidos con microorganismos vivos. Este mismo estudio demostró, al evaluar tejido pulmonar macroscópicamente normal (obtenido de sujetos que habían muerto por causas ajenas a la tuberculosis), que casi 50% de las muestras albergaban bacilos vivos en estado latente.<sup>7</sup>

La tuberculosis latente se caracteriza por la presencia de respuesta inmune a la infección previa por *M. tuberculosis* sin evidencia clínica de enfermedad activa. La LTBI se define como aquellos casos con al menos un resultado positivo de la prueba cutánea de tuberculina (TST) o ensayo de liberación de interferón gamma (IGRA), con riesgo de evolución a infección activa (alto o bajo), pero sin evidencia clínica o radiológica que sugiera TB, y con baciloscopia negativa en dos muestras de esputo.<sup>8-12</sup>

Los ensayos de liberación de interferón gamma son pruebas de enzoinmunoensayo que permiten detectar y cuantificar el interferón gamma liberado por los linfocitos T de la persona con exposición previa a *M. tuberculosis*. Un estudio realizado en 2022 que compara dos generaciones distintas de IGRA (QFG-IT y QFG-Plus) en el diagnóstico de TB pulmonar, determinó una sensibilidad para QFG-IT de 80.7% (ic de 95%: 0.706-0.880), la especificidad fue de 76.3% (ic de 95%: 0.649-0.850), el valor predictivo positivo fue de

79.8% (ic de 95%: 0.697-0.873) y el valor predictivo negativo fue de 77.3% (ic 95%: 0.659-0.859), respectivamente. QFG-Plus mostró una sensibilidad de 84.3% (ic de 95%: 0.743-0.910), una especificidad de 78.8% (ic de 95%: 0.679-0.868) y un valor predictivo positivo de 80.5% (ic de 95%: 0.703-0.879), y el valor predictivo negativo fue de 82.9% (ic de 95%: 0.721-0.902), ligeramente mejor que el del QFT-GIT.<sup>13</sup>

La prueba Quantiferon®-TB emite resultados: positivos (probable infección por *M. tuberculosis*), negativos (infección poco probable por *M. tuberculosis*) o indeterminados (la probabilidad de infección por *M. tuberculosis* no se puede determinar). Los resultados indeterminados ocurren principalmente por errores en el procesamiento o manipulación de la muestra o niveles elevados de IFN- $\gamma$  en circulación o presencia de anticuerpos heterófilos, síntomas de disnea, enfermedad bilateral demostrada por radiografía, diabetes mellitus (DM), uso de agentes inmunosupresores y niveles bajos de albúmina. Cuando se obtienen resultados negativos se deben considerar en conjunto con el historial clínico de las personas relacionados con la probabilidad de contraer infección por *M. tuberculosis* y el posible riesgo de evolución de la tuberculosis, particularmente en sujetos con una función inmunitaria deteriorada.<sup>14</sup>

Las condiciones médicas o tratamientos que alteran el sistema inmunológico del huésped incrementan el riesgo de avance de una infección latente a una infección activa; dentro de éstas, globalmente la infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) es la más importante, ya que afecta profundamente la inmunidad del huésped y resulta en un aumento mayor de 100 veces de desarrollar tuberculosis. Los enfermos que viven con VIH que adquieren la infección por *M. tuberculosis* tienen 40% más de posibilidades de desarrollar infección activa en los siguientes tres a seis meses, y las personas con una infección latente que adquieren el VIH experimentan inmediatamente el doble de riesgo, y en última instancia desarrollan la enfermedad a una tasa de 5 a 15% por año en ausencia de terapia antirretroviral o profilaxis para tuberculosis.<sup>15</sup>

El diagnóstico rápido y preciso de infección activa por tuberculosis es particularmente importante en las personas que viven con VIH; sin embargo, es más importante el tamizaje para una detección oportuna cuando aún se encuentra en estado latente, esto por el riesgo incrementado de evolución de la enfermedad, el peor pronóstico y la elevada mortalidad que representa si progresa a infección activa. A pesar de que la región sureste del país, especialmente el área fronteriza de Chiapas, tiene elevadas tasas del binomio TB/VIH, no hay estudios que evalúen la incidencia y/o prevalencia de LTBI en pacientes infectados con VIH.<sup>16,17</sup>

## Metodología

Estudio observacional, retrospectivo y transversal. Se incluyó a pacientes adultos atendidos en el Servicio de Infectología del HRAE Ciudad Salud durante el periodo del 1 de abril de 2016 al 31 de diciembre de 2019, que por la nomenclatura del CIE 10 tuvieran en el expediente electrónico diagnóstico de VIH/SIDA y a quienes se les realizó una prueba de IGRA (QFG-IT o QFG-Plus).

El objetivo de este trabajo fue determinar la prevalencia de tuberculosis latente entre los pacientes con diagnóstico de infección por VIH, en seguimiento por el Servicio de Infectología adultos del HRAE Ciudad Salud, en quienes se haya realizado la prueba de liberación de interferón gamma; asimismo, establecer una relación entre el estatus inmunológico de los pacientes, mediante el conteo de linfocitos T CD4, y el resultado de la prueba de IGRA.

Los datos se analizaron con el software Epi Info para estadísticos descriptivos y correlacionar las variables de conteo de linfocitos T CD4 y resultado de la prueba.

Resultados

Se identificó a 63 personas que cumplieron con los criterios de inclusión para el estudio. El 81% (n = 51) de los pacientes eran hombres, edad media de 34.6 años (RIC 26-41). El 84% (n = 53) de las pruebas realizadas fueron Quantiferon®-TB Gold In Tube y 16% (n = 10) Quantiferon®-TB Gold Plus. Se reportó 13% (n = 8) de pruebas de IGRA positivas (11% QFT-IT, 2% QFT-Plus) (cuadro 1). Entre los pacientes que contaban con reporte disponible de su conteo de linfocitos T CD4 (n = 54), 74% (n = 47) tenía un valor entre 0-200 cel/mm<sup>3</sup>.

Cuadro 1.  
Resultados de las pruebas de IGRA

Resultado	Quantiferon In Tube n (%)	Quantiferon Plus n (%)	Total n (%)
Positivo	7 (11)	1 (2)	8 (13)
Negativo	39 (62)	7 (11)	46 (73)
Indeterminado	7 (11)	2 (3)	9 (14)
Total n (%)	53 (84)	10 (16)	63 (100)

Cuadro 2.  
Correlación del resultado de la prueba IGRA y el conteo de LT CD4

Quantiferon-TB-Gold In tube®						
Conteo de cd4	Positivo (n)	p	Negativo (n)	p	Indeterminado (n)	p
<100	1	0.9682	20	0.9722	4	0.9717
101-200	2	0.9742	14	0.9736	0	0.9737
201-300	0	n/a	0	n/a	0	n/a
301-400	1	0.9771	1	0.9808	0	0.9773
401-500	0	n/a	0	n/a	0	n/a
>500	2	0.9648	0	0.9651	0	0.9733
Total	6		35		4	
Quantiferon-TB-Gold Plus®						
Conteo de cd4	Positivo (n)	p	Negativo (n)	p	Indeterminado (n)	p
<100	0	0.9705	3	0.9718	0	0.9705
101-200	1	0.9674	2	0.5771	0	0.9705
201-300	0	0.9734	2	0.9764	0	0.9752
301-400	0	0.9734	0	0.9632	1	-
401-500	0	n/a	0	n/a	0	n/a
>500	0	n/a	0	n/a	0	n/a
Total	1		7		1	

**Cuadro 3.**  
**Resultados de la prueba de liberación de interferón gamma y su relación con el estatus de actividad de *M. tuberculosis***

Quantiferon-TB-Gold In tube®				
	Resultado de la prueba			
	Positivo	Negativo	Indeterminado	Total
Tuberculosis activa	2	10	1	13
Tuberculosis no activa	5	29	6	40
Total	7	39	7	53
Quantiferon-TB-Gold Plus®				
	Resultado de prueba			
	Positivo	Negativo	Indeterminado	Total
Tuberculosis activa	1	1	1	3
Tuberculosis no activa	0	6	1	7
Total	1	7	2	1

## Discusión

La prueba de liberación de interferón gamma es una herramienta diagnóstica de gran utilidad, respaldada por su demostrada sensibilidad y especificidad. En Chiapas, nuestro centro hospitalario se distingue porque es una de las pocas instituciones de salud con la capacidad de realizar este tipo de análisis.

El presente estudio es uno de los primeros que se desarrolla en la región del Soconusco para evaluar tuberculosis latente en pacientes que viven con VIH. La prevalencia encontrada y las características de la población son similares a estudios realizados en otras partes del mundo. En México, algunos estudios que evalúan LTBI en pacientes que viven con VIH han reportado una prevalencia entre 2.3 y 54%, cabe resaltar que el estudio donde se encontró la prevalencia más alta corresponde a una muestra muy pequeña, eran usuarios de drogas intravenosas y no se describen otras características demográficas o estado inmunológico de las personas en cuestión.<sup>18,19</sup>

Estudios llevados a cabo en otros países que también utilizaron *Quantiferon®-TB Gold- In Tube* y *Quantiferon®-TB Gold Plus* para evaluar latencia de tuberculosis en poblaciones con características demográficas similares a la nuestra, reportan prevalencias de 3.5 hasta 14% de coinfección VIH/LTBI, sin embargo, son personas con mejor estado inmunológico, y sugieren que el mejor momento para realizar las pruebas es cuando los pacientes se encuentran bajo tratamiento antirretroviral y con adecuado control virológico e inmunológico (conteos de LT CD4 >500 cel/mm<sup>3</sup>).<sup>20-25</sup> En nuestro estudio la mayoría de las pruebas positivas se encontraron en pacientes con conteo LT CD4 <200 cel/mm<sup>3</sup>.

En diferentes investigaciones se ha documentado una alta tasa de resultados indeterminados de las pruebas IGRA, que varían entre 1.9 y 36% dependiendo del contexto clínico, se ha identificado sobre todo en pacientes con

conteos LT CD4 <200 cel/mm<sup>3</sup>, con una relación inversamente proporcional. Nuestra proporción de resultados indeterminados fue de 14%, similar a otros estudios. Entre los factores que pueden alterar los resultados de las pruebas IGRA son aspectos técnicos (temperatura de los tubos al momento de la toma de muestra, volumen de sangre extraída, intensidad a la que se agitan los tubos, temperatura y tiempo de almacenamiento hasta el inmunoensayo) y la temperatura ambiental. En nuestro centro el procesamiento de la prueba IGRA se hace hasta la incubación y posteriormente se envía a un laboratorio de referencia para la realización del inmunoensayo y lectura de los resultados, lo cual es un aspecto a considerar por las variables técnicas que podrían influir en los resultados de la prueba.<sup>26-40</sup> Por lo anterior, metodológicamente sería conveniente desarrollar todo el proceso de manera local y evitar que factores técnicos repercutan en los resultados obtenidos.

Diversos estudios que han evaluado el rendimiento de la prueba IGRA reportan casos de tuberculosis activa confirmada por cultivo y prueba IGRA negativa, y han encontrado algunos factores asociados al huésped que podrían estar relacionados con dicho hallazgo: edad avanzada (más de 65 años), linfocitopenia grave, anemia, afección pulmonar bilateral demostrada por radiografía de tórax y condiciones asociadas a malignidad. De igual forma, el sitio de la tuberculosis influye en la obtención de resultados falsos negativos, de manera que la sensibilidad disminuye hasta una tercera parte al tratarse de tuberculosis con afectación ósea.<sup>41-45</sup> En nuestro estudio, la mayoría de casos de TB activa con prueba IGRA negativa fueron principalmente a nivel pulmonar (n = 4, 36%).

En conclusión, la prevalencia de LTBI en pacientes que viven con VIH atendidos en un hospital de tercer nivel en el sur de Chiapas es similar a lo reportado a nivel nacional. No se identificó una relación estadísticamente significativa entre el estatus inmunológico (LT CD4) y los resultados de la

prueba IGRA. Se deben evaluar de forma integral las variables del huésped y la presentación clínica de la TB al obtener un resultado negativo de IGRA, especialmente en pacientes con inmunodepresión.

Conflicto de interés: los autores declaran no tener conflictos de interés.

Financiamiento: Ninguno

## Referencias

1. "Global tuberculosis report 2018", Ginebra, World Health Organization, 2018.
2. Centro Nacional de Programas Preventivos y Control de Enfermedades, "Situación epidemiológica México 2021", Secretaría de Salud. Disponible en: [https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/data/file/722796/1.-SITUACION\\_EPIDEMIOLOGICA\\_GICA\\_2021\\_preliminar.pdf](https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/data/file/722796/1.-SITUACION_EPIDEMIOLOGICA_GICA_2021_preliminar.pdf).
3. Houben, R.M. y Dodd, P.J., "The global burden of latent tuberculosis infection: a re-estimation using mathematical modelling", *PLoS Med*, 2016, 13 (10): e1002152.
4. Blumberg, H.M., Leonard, M.K. Jr y Jasmer, R.M., "Update on the treatment of tuberculosis and latent tuberculosis infection", *JAMA*, 2005, 293: 2776-2784.
5. Small, P. y Fujiwara, P., "Management of tuberculosis in the United States", *N Engl J Med*, 2001, 345 (3): 189-200.
6. World Health Organization, "Global tuberculosis control: surveillance, planning, financing", Ginebra, WHO, 2004.
7. Opie, E. y Aronson, J., "Tubercle bacilli in latent tuberculous lesions and in lung tissue without tuberculous lesions", *Arch Pathol Lab Med*, 1927, 4: 21.
8. World Health Organization, "Guidelines on the management of latent tuberculosis infection (WHO/HTM/TB/2015.01)", Ginebra, WHO, 2015, 38 pp.
9. Conde, M.B., Melo, F.A., Marques, A.M., Cardoso, N.C., Pinheiro, V.G., Dalcin, P.T. et al., "Ill Brazilian thoracic association guidelines on tuberculosis", *J Bras Pneumol*, 2009, 35: 1018-1048.
10. Rose Jr, C.E., Zerbe, G.O., Lantz, S.O. y Bailey, W.C., "Establishing priority during investigation of tuberculosis contacts", *Am Rev Respir Dis*, 1979, 119: 603-609.
11. World Health Organization, "WHO policy on collaborative TB/HIV activities. Guidelines for national programmes and other stakeholders", Ginebra, WHO, 2012. Disponible en: [https://reliefweb.int/sites/reliefweb.int/files/resources/Full\\_Report\\_3595.pdf](https://reliefweb.int/sites/reliefweb.int/files/resources/Full_Report_3595.pdf).
12. Field, S.K., Escalante, P., Fisher, D.A., Ireland, B. e Irwin, R.S., "Cough due to TB and other chronic infections: Chest guideline and expert panel report", *Chest*, 2018, 153 (2): 467-497.
13. Wang, X.Y., Su, B.Y., Chen, Z.Y., Kuang, H.B., Guan, P., Cao, Z.Z. y Tan, Y.J., "Comparison of QuantiFERON-TB Gold Plus and QuantiFERON-TB Gold In Tube in the diagnosis of pulmonary tuberculosis", *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*, 2022, 45 (5): 445-452.
14. Qiagen, "Instrucciones de uso del QuantiFERON®-TB Gold Plus ELISA Kit", 2023.
15. Rangaka, M.X., Cavalcante, S.C., Martinson, N., Marais, B.J., Thim, S., Swaminathan, S. y Chaisson, R.E., "Controlling the seedbeds of tuberculosis: diagnosis and treatment of tuberculosis infection", *Lancet*, 2015, 386: 2244-2253.
16. Centro Nacional para la Prevención y Control del VIH/SIDA (Censida), Primer trimestre 2019, consultado en la página de Censida.
17. Centro Nacional de Programas Preventivos y Control de Enfermedades (Censida), Situación epidemiológica México 2015-2016, Secretaría de Salud, consultado en la página de Censida.
18. Garfein, R.S., Lozada, R., Liu, L., Laniado-Laborin, R., Rodwell, T.C., Deiss, R. et al., "High prevalence of latent tuberculosis infection among injection drug users in Tijuana, Mexico", *JTLD*, 2009, 13 (5): 626-632.
19. Garfein, R.S., Laniado-Laborin, R., Rodwell, T.C., Lozada, R., Deiss, R., Burgos, J.L., et al., "Latent tuberculosis among persons at risk for infection with HIV, Tijuana, Mexico", *Emerging Infectious Diseases*, 2010, 16 (5): 757-763.
20. Lin, W.C., Lin, H.H., Lee, S.S., Sy, C.L., Wu, K.S., Chen, J.K., Tsai, H.C. y Chen, Y.S., "Prevalence of latent tuberculosis infection in persons with and without human immunodeficiency virus infection using two interferon-gamma release assays and tuberculin skin test in a low human immunodeficiency virus prevalence, intermediate tuberculosis-burden country", *J Microbiol Immunol Infect*, 2016, 49 (5): 729-736.
21. Goletti, D., Navarra, A., Petruccioli, E., Cimaglia, C., Compagno, M., Cuzzi, G. et al., "Latent tuberculosis infection screening in persons newly-diagnosed with HIV infection in Italy: a multicentre study promoted by the Italian Society of Infectious and Tropical Diseases", *Int J Infect Dis*, 2020, 92: 62-68.
22. Nguyen, D.T., Teeter, L.D., Graves, J. y Graviss, E.A., "Characteristics associated with negative interferon-γ release assay results in culture-confirmed tuberculosis patients, Texas, USA, 2013-2015", *EID*, 2018, 24 (3): 534-540.
23. Niguse, S., Desta, K., Gebremichael, G., Gebrezgeaxier, A., Getahun, M. y Kassa, D., "QuantiFERON-TB Gold In-tube test for the diagnosis of active and latent tuberculosis in selected health facilities of Addis Abeba, Ethiopia", *BMC Research Notes*, 2018, 11 (1): 293.
24. Akolo, C., Adetifa, I., Shepperd, S. y Volmink, J., "Treatment of latent tuberculosis infection in HIV infected persons", *Cochrane Database Syst Rev*, 2010, 1: CD000171.
25. Burlamaqui Klautau, G., Ferreira da Mota, N.V., Costa Salles, M.J., Nascimento Burattini, M., Silva Rodrigues, D., "Interferon-γ release assay as a sensitive diagnostic tool of latent tuberculosis infection in patients with HIV: a cross-sectional study", *BMC Infectious Diseases*, 2018, 18 (1): 585.
26. Sauzullo, I., Mengoni, F., Ermocida, A., Massetti, A.P., D'Agostino, C., Russo, G. et al., "Interferon-γ release assay in HIV-infected patients with active tuberculosis: impact of antituberculous drugs on host immune response", *New Microbiologica*, 2014; 37 (2): 153-161.
27. Metcalfe, J.Z., Everett, C.K., Steingart, K.R., Cattaman-chi, A., Huang, L., Hopewell, P.C. y Pai, M., "Interferon-γ release assays for active pulmonary tuberculosis diagnosis in adults in low- and middle-income countries: systematic review and meta-analysis", *J Infect Dis*, 2011, 15: S1120-S1129.
28. Brock, I., Ruhwald, M., Lundgren, B., Westh, H., Mathiesen, L.R. y Ravn, P., "Latent tuberculosis in HIV



- positive, diagnosed by the *M. tuberculosis* specific interferon-gamma test", *Respir Res*, 2006, 7: 56.
29. Sauzullo, I., Mengoni, F., Scrivo, R., Valesini, G., Potenza, C., Skroza, N. *et al.*, "Evaluation of QuantiFERON-TB Gold In-Tube in human immunodeficiency virus infection and in patient candidates for anti-tumor necrosis factor-alpha treatment", *Int J Tuberc Lung Dis*, 2010, 14: 834-840.
  30. Hang, N.T., Lien, L.T., Kobayashi, N., Shimbo, T., Sakurada, S., Thuong, P.H. *et al.*, "Analysis of factors lowering sensitivity of interferon-g release assay for tuberculosis", *PLOS One*, 2011, 6: e23806.
  31. Kim, E.Y., Park, M.S., Kim, Y.S., Kim, S.K., Chang, J. y Kang, Y.A., "Risk factors for false-negative results of QuantiFERON-TB Gold In-tube assay in non-HIV-infected patients with culture-confirmed tuberculosis", *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2011, 70: 324e9.
  32. Diel, R., Loddenkemper, R. y Nienhaus, A., "Evidence-based comparison of commercial interferon-gamma release assays for detecting active TB: a meta-analysis", *Chest*, 2010, 137: 952e68.
  33. Banfield, S., Pascoe, E., Thambiran, A., Siafarikas, A. y Burgner, D., "Factors associated with the performance of a blood-based interferon-g release assay in diagnosing tuberculosis", *PLOS One*, 2012, 7: e38556.
  34. Jeong, S.J., Han, S.H., Kim, C.O., Baek, J.H., Jin, S.J., Ku, N.S. *et al.*, "Predictive factors for indeterminate result on the QuantiFERON test in an intermediate tuberculosis-burden country", *J Infect*, 2011, 62: 347e54.
  35. Jeon, Y.L., Nam, Y., You, E., Yang, J.J., Kim, M.J., Cho, S. *et al.*, "Factors influencing discordant results of the QuantiFERON-TB Gold In-tube test in patients with active TB", *J Infect*, 2013, 67 (4): 288-293.
  36. Herrera, V., Yeh, E., Murphy, K., Parsonnet, J. y Banaei, N., "Immediate incubation reduces indeterminate results for QuantiFERON-TB Gold In-Tube Assay", *J Clin Microbiol*, 2010, 48 (8): 2672-2676.
  37. Min, J.-W., Lee, H.-Y., Lee, J.S., Lee, J., Chung, J.H., Han, S.K. y Yim, J.-J., "Effect of prolonged incubation time on results of the QuantiFERON-TB Gold In-Tube Assay for diagnosis of latent tuberculosis infection", *Clinical and Vaccine Immunology*, 2013, 20 (9): 1377-1380.
  38. Doberne, D., Gaur, R.L. y Banaei, N., "Preanalytical delay reduces sensitivity of QuantiFERON-TB Gold In-Tube Assay for detection of latent tuberculosis infection", *J Clin Microbiol*, 2011, 49 (8): 3061-3064.
  39. Gaur, R.L., Pai, M. y Banaei, N., "Impact of blood volume, tube shaking, and incubation time on reproducibility of QuantiFERON-TB Gold In-Tube Assay", *J Clin Microbiol*, 2013, 51 (11): 3521-3526.
  40. Tebruegge, M., Curtis, N., Clifford, V., Fernández-Turién, C., Klein, N., Fidler, K. *et al.*, "Seasonal variation in the performance of QuantiFERON-TB Gold In-Tube assays used for the diagnosis of tuberculosis infection", *Tuberculosis*, 2018, 110: 26-29.
  41. Kwon, Y.S., Kim, Y.H., Jeon, K., Jeong, B.H., Ryu, Y.J., Choi, J.C. *et al.*, "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*, 2015, 10 (6): e0129792.
  42. Cho, K., Cho, E., Kwon, S., Im, S., Sohn, I., Song, S., Kim, H. y Kim, S., "Factors associated with indeterminate and false negative results of QuantiFERON-TB Gold In-Tube Test in active tuberculosis", *Tuberc Respir Dis (Seúl)*, 2012, 72 (5): 416-425.
  43. Song, K.H., Jeon, J.H., Park, W.B., Kim, S.H., Park, K.U., Kim, N.J. *et al.*, "Usefulness of the whole-blood interferon-gamma release assay for diagnosis of extrapulmonary tuberculosis", *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2009, 63 (2): 182-187.
  44. Yamasue, M., Komiya, K., Usagawa, Y., Umeki, K., Nureki, S.I., Ando, M. *et al.*, "Factors associated with false negative interferon- $\gamma$  release assay results in patients with tuberculosis: a systematic review with meta-analysis", *Sci Rep*, 2020, 10 (1): 1607.
  45. Kim, Y.J., Kang, J.Y., Kim, S.I., Chang, M.S., Kim, Y.R. y Park, Y.J., "Predictors for false-negative QuantiFERON-TB Gold assay results in patients with extrapulmonary tuberculosis", *BMC Infect Dis*, 2018, 18(1): 457.