

Diagnóstico y prevención de tuberculosis en pacientes con enfermedades reumáticas inflamatorias, ¿alguna novedad?

Miguel Santín

Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario de Bellvitge, IDIBELL. Universidad de Barcelona. L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona. España.

Los pacientes con enfermedad reumática inflamatoria crónica tienen un elevado riesgo de tuberculosis. La incorporación en la última década de la denominada terapia biológica ha incrementado aún más dicho riesgo¹. En la mayoría de los casos la enfermedad se produce como consecuencia de la reactivación de una infección latente, de ahí que su incidencia varíe considerablemente en función de la prevalencia de infección en el área estudiada.

La práctica sistemática de una evaluación previa al inicio de la terapia biológica, dirigida a cribar la infección y la enfermedad tuberculosa, ha permitido reducir su incidencia en esta población. La experiencia de la cohorte española de pacientes tratados con agentes biológicos (BIOBADASER), de la Sociedad Española de Reumatología, muestra una reducción de los casos de tuberculosis desde la implantación de las recomendaciones oficiales en 2002 respecto a la época previa (117 contra 522 casos/100.000 personas-año, respectivamente)². Sin embargo, hay que reseñar un incremento importante en el uso de etanercept durante el segundo periodo del estudio, en detrimento de infliximab, lo cual podría explicar parte de la reducción de la incidencia. Aun asumiendo la efectividad de esas medidas, la incidencia de tuberculosis en este colectivo de pacientes continúa siendo casi 5 veces la de la población general española. Varias causas podrían explicar este hecho: aplicación inadecuada de los protocolos, falta de control del cumplimiento del tratamiento de la infección tuberculosa, reinfección exógena y la limitación de la PT para identificar infección latente en estas circunstancias. La PT es una prueba ampliamente usada, de bajo coste y fácil de aplicar que tiene valor pronóstico del desarro-

llo de tuberculosis. Sin embargo, la falta de sensibilidad en situaciones de inmunodeficiencia, desnutrición o enfermedades graves y los resultados positivos producidos por la vacunación con BCG y la infección por micobacterias no tuberculosas son sus limitaciones más importantes. Estos factores concurren a menudo en los pacientes con enfermedad reumática inflamatoria crónica, de quienes se presume que presentan un determinado grado de inmunodeficiencia por la propia enfermedad de base, por el tratamiento o por los dos. La sensibilidad de la PT en este contexto se ve muy mermada³. Para mejorar su rentabilidad, se recomienda la realización en dos tiempos, para aprovechar así el efecto empuje (*booster*) de la primera prueba. Sin embargo, la idoneidad de esta estrategia no ha sido establecida. En la experiencia, no publicada, de la Unidad Clínica de Tuberculosis del Hospital Universitario de Bellvitge, de los pacientes candidatos a tratamiento biológico, el 15% con la primera PT negativa se recupera con la segunda practicada 1 semana más tarde (*booster* positivo). El inconveniente más importante de esta práctica es el aumento de falsos positivos entre los pacientes vacunados con BCG, entre los que se duplican los positivos (el 22% de positividad en la primera PT y el 41% al repetirla en los casos iniciales negativos). Teniendo en cuenta que la prevalencia de infección tuberculosa en la población de nuestro entorno es muy inferior a tales cifras, una proporción no despreciable de estos positivos deben de producirse por la reacción vacunal. Por otra parte, los "*booster* positivos" no se produjeron, como cabría esperar, entre los pacientes de mayor edad y aquellos teóricamente más inmunodeficientes, sino todo lo contrario, lo cual pone en cuestión la conveniencia de mantener esta práctica.

Las nuevas técnicas diagnósticas de infección tuberculosa, basadas en la cuantificación de la respuesta inmunitaria celular específica contra *Mycobacterium tuberculosis*, pueden complementar e incluso sustituir a la PT en diferentes situaciones clínicas. Estas técnicas, denominadas en su conjunto Interferon Gamma Release Assays (IGRA), se basan en el principio de que las células T sensibilizadas de los individuos infectados producen

Correspondencia: Dr. M. Santín.
Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario de Bellvitge, IDIBELL. Universidad de Barcelona.
Feixa Llarga, s/n. 08907 L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona. España.
Correo electrónico: msantin@csub.scs.es

Manuscrito recibido el 9-6-2008 y aceptado el 17-6-2008.

interferón (IFN) gamma al reencontrarse con los antígenos de *M. tuberculosis*. Los antígenos utilizados son codificados en la región genómica RD1, presentes en *M. tuberculosis* y ausentes en la BCG y en la mayor parte de las micobacterias no tuberculosas. La liberación de IFN γ se puede cuantificar mediante ELISA (QuantIFERON-TB Gold in Tube, Cellestis) o ELISPOT (T-SPOT.TB, Oxford Immunotec) tras la estimulación in vitro de los linfocitos con los antígenos micobacterianos. Una elevada cantidad de IFN γ indica infección tuberculosa. En general, los IGRA han mostrado más especificidad y sensibilidad y mejor correlación con el tiempo de exposición a un caso de tuberculosis que la PT. Asimismo, los datos disponibles indican su utilidad en situaciones específicas, como es el caso de los niños y de diagnóstico de enfermedad activa⁴.

A pesar de la abrumadora cantidad de información acumulada en los últimos años sobre los IGRA, todavía existen muchas dudas sobre cuál será la aportación de estas técnicas y cómo aplicarlas a estos pacientes. Recientemente, Ponce de León et al⁵ demostraron que QuantiFERON-TB Gold in Tube (QFT) tiene más sensibilidad que la PT para el diagnóstico de infección tuberculosa latente en pacientes con artritis reumatoide, al compararlo con controles sanos: QFT positivo en el 44,6% de los pacientes, frente al 59,1% de los controles; mientras la PT fue positiva en el 26% de los pacientes, frente al 65,6% de los controles. En la Unidad Clínica de Tuberculosis del Hospital Universitario de Bellvitge, realizamos PT y QuantiFERON-TB Gold in Tube a los pacientes candidatos a tratamiento biológico. En nuestra experiencia, de los 155 pacientes que iban a ser sometidos a tratamiento biológico, la concordancia entre PT y QFT fue del 81% ($\kappa = 0,52$). Sin embargo, si se considera únicamente a los sujetos con una o ambas pruebas positivas, la concordancia se reduce a un 48%, lo que indica que cada una de las pruebas por separado detecta menos de la mitad de los teóricamente infectados⁶.

La cuestión es si, con los conocimientos actuales, los IGRA podrían sustituir a la PT para la valoración de infección tuberculosa en los pacientes que van a ser sometidos a tratamiento con agentes biológicos. En mi opinión, hoy por hoy, pueden complementarla pero no sustituirla. No se dispone de datos sobre desarrollo de tuberculosis a largo plazo que nos permitan decidir el tratamiento exclusivamente por el resultado del IGRA. Pero no sólo eso, sino que las bases teóricas de los IGRA indican que estas técnicas miden un tipo de respuesta inmunitaria diferente de la proporcionada por la respuesta de hipersensibilidad retardada al PPD. En otras palabras, la información que proporciona cada una de las pruebas no tiene por qué ser necesariamente la misma. A diferencia de lo que ocurre en el estudio

de contactos –cuyo objetivo es identificar a los individuos con infección tuberculosa reciente y, por lo tanto, mayor riesgo de contraer la enfermedad activa–, en los pacientes que van a ser sometidos a inmunosupresión importa tanto la infección reciente como la remota. Desde un punto de vista teórico, y los datos clínicos lo respaldan, los IGRA tienen una buena capacidad para detectar infección reciente, pero menos para identificar infección remota. El IFN γ detectado lo producen las células T memoria, circulantes (efectoras), mientras que las células T memoria centrales, que no producen IFN γ , precisan periodos más largos de incubación para su proliferación y transformación en células efectoras. Es plausible que, en individuos infectados en el pasado, el perfil de respuesta inmunitaria cambie con el tiempo y disminuyan las células T memoria efectoras, pero se mantenga, en circunstancias normales, la respuesta de hipersensibilidad retardada al PPD⁷. En esta línea de pensamiento, ante una infección de larga evolución, la respuesta al PPD se mantendría (hipersensibilidad retardada), mientras que la ausencia o la merma de células T memoria efectoras negativizaría el resultado del IGRA (respuesta efectora). Ello podría explicar discrepancias encontradas a menudo entre PT e IGRA (PT positiva e IGRA negativa) en sujetos sin vacuna BCG, en las cuales el resultado positivo de la PT no se pudiese atribuir a la vacunación. Es posible que esta especulación, aunque fundada, constituya una simplificación del tema y que determinadas discrepancias entre ambas pruebas tengan un significado que aún desconocemos.

No cabe duda, en cualquier caso, de que los IGRA representan un avance notable en el diagnóstico de la infección tuberculosa. El lugar que deben ocupar en la criba de personas en riesgo, entre ellas los candidatos a tratamiento con agentes contra el factor de necrosis tumoral, está aún por definir. Para ello, se precisan estudios longitudinales que proporcionen evidencia sólida sobre su valor pronóstico sobre el desarrollo de tuberculosis a largo plazo. Mientras tanto, hemos de utilizar estas técnicas como una herramienta complementaria, aplicando el sentido clínico que siempre ha de guiar cualquier actuación médica. No hemos de olvidar otros elementos de decisión que, además de la PT, incluyen la valoración de factores de riesgo de infección, los tratamientos previos, la vacunación BCG y la valoración cuidadosa de la radiología torácica. Finalmente, es importante recordar que, para conseguir el objetivo final de prevenir el desarrollo de tuberculosis, es fundamental conseguir el buen cumplimiento del tratamiento prescrito. Los controles periódicos habrían de considerar específicamente este aspecto e incluir entrevista y determinación de metabolitos de isoniazida (o color si se trata de rifampicina) en orina.

Bibliografía

1. Wallis RS, Broker MS, Wong JY, Hanson ME, Beenhouwer DO. Granulomatous infections diseases associated with tumor necrosis factor antagonists. *Clin Infect Dis*. 2004;38:1261-5.
2. Carmona L, Gómez-Reino JJ, Rodríguez-Valverde V, Montero D, Pascual-Gómez E, Martín E, et al. Effectiveness of recommendations to prevent reactivation of latent tuberculosis infection in patients treated with tumor necrosis factor antagonists. *Arthritis Rheum*. 2005;52:1766-72.
3. Ponce de Leon D, Acevedo-Vasquez E, Sanchez-Torres A, Cucho M, Alfaro J, Perich R, et al. Attenuated response to purified protein derivative in patients with rheumatoid arthritis: study in a population with a high prevalence of tuberculosis. *Ann Rheum Dis*. 2005;64:1360-1.
4. Lalvani A. Diagnosing tuberculosis infection in the 21st century: new tools to tackle an old enemy. *Chest*. 2007;131:1898-906.
5. Ponce de Leon D, Acevedo-Vasquez E, Alvizuri S, Gutierrez C, Cucho M, Alfaro J, et al. Comparison of an interferon- γ assay with tuberculin skin testing for detection of tuberculosis (TB) infection in patients with rheumatoid arthritis in a high TB-endemic population. *J Rheumatol*. 2008;35:776-81.
7. Leyten EMS, Arend SM, Prins C, Cobelens FGJ, Ottenhoff THM, Van Dissel JT. Discrepancy between Mycobacterium tuberculosis-specific gamma interferon release assays using short and prolonged in vitro incubation. *Clin Vaccine Immunol*. 2007;14:880-5.
6. Casas S, Juanola X, Bordas OX, Andreu A, Moure R, Alcaide F, et al. Diagnóstico de infección tuberculosa en pacientes candidatos a tratamiento anti-TNF α : prueba de la tuberculina vs detección de IFN-gamma en sangre. Abstract: 141. XIII Congreso de la SEIMC; Madrid, 11-14 de mayo de 2008.