



Revisión

La infección tuberculosa en pacientes con lupus eritematoso sistémico: situación en España

María del Mar Arenas Miras^{a,*}, Carmen Hidalgo Tenorio^b y Juan Jimenez Alonso^a

^a Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, España

^b Sección de Infecciosas, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 15 de marzo de 2012

Aceptado el 21 de junio de 2012

On-line el 26 de octubre de 2012

Palabras clave:

Lupus eritematoso sistémico

Tuberculosis

Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana

R E S U M E N

En la actualidad se ha detectado un aumento en la incidencia de pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) debido fundamentalmente a un diagnóstico más precoz, e incremento en la supervivencia de estos. La tuberculosis en nuestro país es una de las enfermedades infecciosas más prevalentes; como causa subyacente, entre otras, estarían la infección por VIH y el aumento de inmigrantes procedentes de áreas con alta prevalencia tuberculosa; este fenómeno es verdaderamente importante en los pacientes con enfermedades autoinmunes, ya que la presentación clínica, intensidad y pronóstico de la tuberculosis suelen ser diferentes a los de los pacientes inmunocompetentes. Los estudios sobre tuberculosis en paciente con LES son escasos y poco concluyentes, habiendo hoy en día muchas dudas sobre la realización o no de profilaxis tuberculosa en esta población y sin haberse establecido aún un protocolo de actuación por falta de estudios concluyentes al respecto. Las nuevas técnicas de diagnóstico de infección tuberculosa (IGRA) podrían ser útiles en esta población debido a su mayor sensibilidad respecto al Mantoux, evitando también los falsos negativos del mismo.

© 2012 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Tuberculosis in patients with systemic lupus erythematosus: Spain's situation

A B S T R A C T

There has recently been an increase in the incidence of patients with systemic lupus erythematosus (SLE) due mainly to earlier diagnosis, and increased survival. Tuberculosis in our country is one of the most prevalent infectious diseases, and one of the underlying causes would be HIV infection and increased immigration from areas with high tuberculosis prevalence; this phenomenon is truly important in patients with autoimmune diseases, as clinical presentation, severity and prognosis of tuberculosis are often different to that of immunocompetent patients. Studies of tuberculosis in patients with SLE are scarce and inconclusive, with many doubts existing about the performance of non-tuberculous prophylaxis in this population and the absence of a protocol due to lack of conclusive studies. New techniques for diagnosis of tuberculosis (IGRAs) may be useful in this population due to higher sensitivity than Mantoux, helping avoid false negatives.

© 2012 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Keywords:

Systemic lupus erythematosus

Tuberculosis

Human immunodeficiency virus infection

La tuberculosis es la enfermedad infecciosa más frecuente en el mundo; se estiman en torno a 8 millones de casos nuevos al año que, junto a los 12 millones ya existentes, suponen un total de 20 millones de casos anuales¹. En consecuencia, la población general está más expuesta al bacilo tuberculoso, hecho especialmente preocupante en inmunocomprometidos, entre los que se encuentran los pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES)²; este fenómeno

se agrava en países subdesarrollados donde se ha detectado una alta incidencia de tuberculosis extrapulmonar con elevadas cifras de mortalidad³.

En España no es bien conocida la incidencia de tuberculosis real en la población general debido, entre otras causas, a su infradeclaración e infradiagnóstico, sobre todo entre la población senil⁴. En los últimos años ha habido un descenso en el número de casos llegando hasta 5.795 declarados en 2007, aunque se estima que aproximadamente un 30-40% de los casos no se notifican, por lo que las cifras podrían ser notablemente superiores⁵. Según datos de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica, el número total

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mmararenas@hotmail.com (M.M. Arenas Miras).

de casos declarados en 2009 fue de 7.652, lo que equivale a una tasa bruta de incidencia de 16,96 casos por 100.000 habitantes. Las comunidades con mayores tasas globales fueron Ceuta, Galicia, Melilla y La Rioja, aunque por número de casos declarados destacan Cataluña, Andalucía y Madrid⁶.

Las principales causas de mortalidad actualmente en pacientes con lupus son los trastornos cardiovasculares⁷ e infecciones, predominando estas últimas en varias series⁸. La administración de esteroides y ciclofosfamida constituyen 2 de los factores de riesgo fundamentales en el desarrollo de infección^{9,10}. El diagnóstico diferencial entre infección y brote lúpico en ocasiones es difícil, pero imprescindible ya que retrasos en el tratamiento de ambos procesos se relacionan con mayor mortalidad¹¹. Por otro lado, la tuberculosis simula algunos de los hallazgos de enfermedades autoinmunes tales como artralgias/artritis, rash o presencia de autoanticuerpos, lo que supone un problema para el diagnóstico de la enfermedad¹².

En los pacientes con LES existen alteraciones inmunológicas y genéticas que predisponen al desarrollo de infecciones¹³. Se ha descrito déficit del complemento, asplenia funcional, alteración del sistema fagocítico o déficit funcional en la actividad de las células T, con disminución de las células T citotóxicas y alteraciones en la función de las células T supresoras, condicionando mayor susceptibilidad a infecciones por micobacterias¹⁴. Añadido a esto, el uso de agentes inmunosupresores como azatioprina, ciclofosfamida o micofenolato produce disminución de linfocitos T y B, y el uso de corticoides, ampliamente extendido, bloquea la proliferación de células T, células T citotóxicas, actividad microbicida y respuesta inmune antígeno-específica, produciendo un compromiso importante de la inmunidad celular, y un aumento del riesgo de infecciones por patógenos intracelulares como *Mycobacterium tuberculosis*, virus de la familia herpes y *Pneumocystis jirovecii*, así como de otros patógenos como *Listeria* spp. y *Nocardia* spp.¹⁵.

En países donde la tuberculosis es endémica se han realizado numerosos estudios en pacientes con lupus. Sin embargo, en España son escasos y poco concluyentes^{3,4,16}.

En un estudio retrospectivo compuesto por 390 pacientes con LES procedentes de Filipinas¹², un 13,8% presentó tuberculosis activa, y de estos, un 74% tenían solo afectación pulmonar; también se observó que aquellos pacientes con infección diseminada tenían mayor índice de actividad y enfermedad lúpica más agresiva, independientemente de la dosis de corticoides que estuvieran recibiendo en el momento del diagnóstico. En otro estudio retrospectivo¹⁷ que incluía a 283 pacientes con LES y 284 con artritis reumatoide procedentes de Corea, se halló que la afectación tuberculosa más frecuente era pulmonar y predominantemente en lúpicos con mayores dosis de corticoides. Junto a esto, en pacientes con lupus se ha descrito mayor porcentaje de tuberculosis extrapulmonar que en la población general, suponiendo hasta el 45% de los casos según alguna de las series publicadas¹⁸, siendo el principal factor de riesgo dosis mayores de corticoides diaria o acumulada durante el año previo al diagnóstico, con mayor frecuencia de artritis y afectación renal. Estos hallazgos fueron similares a los descritos por Tam et al.¹⁹, quienes realizaron un estudio de casos y controles en Hong Kong compuesto por 526 pacientes con LES cuyo objetivo era analizar los diferentes factores de riesgo implicados en el desarrollo de tuberculosis activa. En este estudio, en el análisis univariante, los pacientes con LES y tuberculosis presentaron mayor afectación cerebral, nefritis, vasculitis, dosis acumulada de corticoides y pulsos intravenosos de metilprednisolona con respecto al grupo control. En el análisis multivariante, la presencia de nefritis y la dosis acumulada de corticoides fueron factores de riesgo independientes para el desarrollo de la enfermedad. También hallaron un incremento de tuberculosis extrapulmonar, que junto a la miliar, era la forma de presentación más habitual en sus pacientes (67%). Otro de los factores de riesgo asociado de forma

independiente con la aparición de tuberculosis en pacientes con LES es la pleuritis²⁰.

En cuanto a estudios españoles sobre tuberculosis en pacientes con lupus, se han realizado 3 hasta el momento. El primero era un estudio retrospectivo compuesto por pacientes de lupus atendidos en la Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas del Hospital de Cruces del País Vasco entre 1994 y 2003³. En este se comparaba la incidencia de tuberculosis activa en pacientes con LES (187 casos/100.000 personas) con la población de su área (20-45 casos/100.000 personas), que resultaba ser claramente inferior a la de pacientes con lupus; no identificaron ningún predictor para el desarrollo de tuberculosis entre sus pacientes. El segundo, igualmente retrospectivo, fue realizado en el Servicio de Reumatología del Hospital Clínico San Carlos de Madrid, y estaba compuesto por pacientes diagnosticados de enfermedad autoinmune y tuberculosis atendidos en esa unidad⁴. Encontraron una densidad de incidencia de infección tuberculosa en pacientes con enfermedades autoinmunes de 153 casos/100.000 pacientes-año, que se incrementaba a 645 casos/100.000 pacientes-año cuando se analizaban pacientes con LES y vasculitis; en ese año la incidencia de tuberculosis en la Comunidad Autónoma de Madrid fue de 26 casos por 100.000 habitantes-año; por último, hallaron que la forma extrapulmonar era más frecuente en pacientes con trastornos autoinmunes que en la población general. Los pacientes con tuberculosis eran aquellos con mayor edad y antecedentes o hallazgos clínicos sugerentes de la enfermedad, no describiéndose otros factores de riesgo para el desarrollo de la misma. El tercero estaba compuesto por una cohorte de 789 (enero 1989-enero 2009) pacientes con LES atendidos en la Unidad de Enfermedades Autoinmunes del Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla, donde se compararon los pacientes con y sin tuberculosis¹⁶. Encontraron 13 casos de enfermedad, siendo el 61% formas extrapulmonares. La mortalidad global atribuida a esta infección fue del 30,8%, y la frecuencia de tuberculosis superior a la de la población general. Sin embargo, a pesar de que los pacientes en tratamiento con mayores dosis de corticoides presentaron formas más graves de la enfermedad, no encontraron diferencias estadísticamente significativas con otros tratamientos inmunosupresores, ni mayor frecuencia de afectación renal.

El problema de los diferentes estudios epidemiológicos que se han realizado hasta el momento es que la mayoría son retrospectivos, introducen sesgos de selección, y no tienen en cuenta las condiciones socioeconómicas.

Con respecto al diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis latente, las recomendaciones generales, según la *American Thoracic Society*²¹, consideran la necesidad de tratamiento con isoniacida durante 9 meses cuando la reacción de tuberculina (PT) es ≥ 10 mm en los pacientes con enfermedades que aumenten el riesgo de desarrollar dicha infección, y ≥ 5 mm en todos aquellos que estén recibiendo más de 15 mg de prednisona al día o equivalente. Asimismo, se recomienda realizar PT anual a todas las personas que por su condición médica o social presenten incremento en el riesgo de tuberculosis activa durante períodos prolongados o en el futuro, de forma previsible²². Este riesgo está bien establecido para determinados grupos de enfermos, pero no se conoce con exactitud en pacientes con lupus (tabla 1).

En España, la Sociedad de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, junto con la Sociedad de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR), han publicado recientemente un documento de consenso sobre las recomendaciones de diagnóstico, tratamiento y prevención de la tuberculosis²³. En este documento se recogen las indicaciones de la PT (tabla 2), donde están incluidos los paciente en terapia inmunosupresora prolongada, así como las causas de falsos negativos de la misma, entre las que se encuentran terapia corticoidea prolongada (≥ 15 mg de prednisona durante más de un mes), quimioterapia y cualquier medicación inmunosupresora (tabla 3).

Tabla 1
Riesgo relativo respecto a la población general para desarrollar tuberculosis activa

Condición clínica	Riesgo relativo
VIH/sida	100-500
Silicosis	30
Diabetes mellitus	2,0-4,1
Insuficiencia renal crónica/hemodiálisis	10,0-25,3
Gastrectomía	2-5
Cortocircuito yeyunoileal	27-63
Trasplante de órgano sólido	
Renal	37
Cardiaco	20-74
Carcinoma de cabeza o cuello	16

Tabla 2
Indicaciones de la prueba de tuberculina

<p>Convivientes y contactos de enfermos tuberculosos</p> <p>Personas cuya radiografía de tórax presente imágenes compatibles con tuberculosis inactiva</p> <p>Personas con sospecha clínica y/o radiológica de padecer enfermedad tuberculosa</p> <p>Personas que si están infectadas tienen mayor riesgo para el desarrollo de enfermedad tuberculosa</p> <ul style="list-style-type: none"> • Infección por el VIH • Adictos a drogas por vía parenteral • Marginados sociales • Extranjeros procedentes de países con alta incidencia <p>Enfermedades inmunosupresoras: leucosis, linfoma, neoplasias y otras</p> <p>Terapia inmunosupresora prolongada, anti-TNF-α y candidatos a trasplante</p> <p>Personas que constituyen un riesgo social y epidemiológico si desarrollan una tuberculosis activa</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cuidadores de guarderías infantiles • Personal docente • Personal sanitario • Personal de prisiones <p>Estudios epidemiológicos y control de programas antituberculosos</p>
--

Hoy en día, las nuevas técnicas de diagnóstico de tuberculosis comienzan a introducirse en las guías de práctica clínica de diversas sociedades, pero su papel en los distintos grupos de riesgo está aún por determinar. Se basan en la detección de interferón gamma en sangre (interferon gamma release assay [IGRA]), que se libera como respuesta a la estimulación *in vitro* de las células T sensibilizadas con antígenos específicos de *M. tuberculosis*. Existen actualmente 2 pruebas comercializadas: QuantiFERON[®]-TB Gold In-Tube, que utiliza técnicas de ELISA, y T-SPOT[®].TB, basado en la técnica de ELISPOT²⁴. La concordancia entre ambas es elevada, pero parece que T-SPOT[®].TB es algo más sensible que QuantiFERON[®]-TB Gold In-Tube²⁵. En la actualidad, la SEPAR recomienda realizar para el diagnóstico de infección tuberculosa en pacientes

Tabla 3
Causas de resultado falso negativo de la prueba de tuberculina

<p>Infecciones</p> <ul style="list-style-type: none"> • Virales: VIH; sarampión, varicela, parotiditis • Bacterianas: tuberculosis (formas graves y una proporción de localización en serosas), fiebre tifoidea, brucelosis, tos ferina, lepra <p>Vacunación con virus vivos: sarampión, parotiditis, poliomielitis</p> <p>Insuficiencia renal crónica</p> <p>Desnutrición grave</p> <p>Enfermedad de órganos linfoides: linfomas, leucemias, sarcoidosis</p> <p>Corticoterapia prolongada (≥ 15 mg de prednisona durante más de un mes)</p> <p>Quimioterapia y cualquier medicación inmunosupresora</p> <p>Menores de 6 meses y ancianos</p> <p>Técnica y/o lectura incorrectas</p> <p>Exposición de la tuberculina a la luz o el calor o desnaturalización por caducidad</p> <p>Período ventana en la positividad de la prueba de tuberculina</p>

inmunodeprimidos un Mantoux, y en caso de ser negativo, llevar a cabo un IGRA (que evitaría los falsos negativos por inmunodepresión). En cuanto a los pacientes con LES, se han publicado algunos estudios utilizando QuantiFERON[®]-TB Gold en zonas de alta prevalencia de tuberculosis^{26,27}. En ellos llama la atención el alto porcentaje de resultados indeterminados de esta técnica con respecto a la población general, debido a la linfocitopenia que padecen muchos de estos pacientes y al grado de actividad de la enfermedad, por lo que recomiendan interpretar los resultados con precaución. En España aún se carece de datos al respecto.

A pesar de las recomendaciones, y de que la incidencia de tuberculosis en el lupus parece ser mayor que en la población general¹⁶⁻¹⁹, el riesgo relativo de reactivación infecciosa no ha sido formalmente establecido en estos pacientes¹¹, y en consecuencia no está formalizado el uso de isoniacida en el tratamiento de tuberculosis latente en enfermos lúpicos. Con respecto a esta cuestión, se han publicado 2 estudios en zonas de alta prevalencia tuberculosa como India²⁸ o Hong Kong²⁹. En el primero hallaron una reducción en la prevalencia de tuberculosis activa en pacientes con lupus tras la administración de isoniacida de un 11% histórico a un 2%. En el segundo no encontraron mayor protección, lo que creemos fue debido al erróneo diseño y metodología empleados en el estudio, ya que la isoniacida fue administrada de forma intermitente dependiendo de la dosis de esteroides que recibía el paciente.

En conclusión, podemos decir que la tuberculosis es actualmente uno de los problemas infecciosos más frecuentes a nivel mundial, siendo indispensable su detección en fase latente sobre todo en pacientes con enfermedades autoinmunes por el riesgo de reactivación. Con respecto a los pacientes con LES y tuberculosis en España hay pocos datos al respecto, y todos ellos retrospectivos, por lo que creemos necesaria la realización de estudios prospectivos sobre la incidencia, así como métodos diagnósticos más rentables y ensayos clínicos que evalúen el riesgo/beneficio del tratamiento de la infección latente^{6,17,25}.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. World Health Organization. Global tuberculosis control-epidemiology, strategy, financing (up date 2009). Disponible en: http://www.who.int/tb/publications/global_report/2009/update/en/index.html [consultado 19 Sep 2009].
2. Zandman-Goddard G, Shoenfeld Y. Infections and SLE. Autoimmunity. 2005;38:473-85.
3. Erdozain JG, Ruiz-Iratorza G, Egurbide MV, Martínez-Berriotxo A, Aguirre C. High risk of tuberculosis in systemic lupus erythematosus? Lupus. 2006;15:232-5.
4. Vadillo Font C, Hernández-García C, Pato E, Morado IC, Salido M, Júdez E, et al. Incidencia y características de la tuberculosis en pacientes con enfermedades reumáticas autoinmunes. Rev Clin Esp. 2003;203:178-82.
5. Ríos M, Monleón-Getino T. A graphical study of tuberculosis incidence and trends in the WHO's European region (1980-2006). Eur J Epidemiol. 2009;24:381-7.

6. Rodríguez E, Villarubia S, Díaz O, Hernández G, Tello O. Situación de la tuberculosis en España. Casos de tuberculosis declarados a la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica en 2009. *Bol Epidem Semanal*. 2010;18.
7. Font J, Khamashta M, Vilardeell M. *Lupus eritematoso sistémico*. 2.ª ed. Barcelona: MRA Ediciones; 2002.
8. Greenberg SB. Infections in the immunocompromised rheumatologic patient. *Crit Care Clin*. 2002;18:931–56.
9. Kang I, Park SH. Infectious complications in SLE after immunosuppressive therapies. *Curr Opin Rheumatol*. 2003;15:528–34.
10. Bosch X, Guilabert A, Pallarés L, Cerveral R, Ramos-Casals M, Bové A, et al. Infections in systemic lupus erythematosus: a prospective and controlled study of 110 patients. *Lupus*. 2006;15:584–9.
11. Fessler BJ. Infectious diseases in systemic lupus erythematosus: risk factors, management and prophylaxis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2002;16:281–91.
12. Victorio-Navarra ST, Dy EE, Arroyo CG, Torralba TP. Tuberculosis among Filipino patients with systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum*. 1996;26:628–34.
13. Park SH, Kan GI. Infectious complications in SLE after immunosuppressive therapies. *Curr Opin Rheumatol*. 2003;15:528–34.
14. Barber C, Gold WL, Fortin PR. Infections in the lupus patient: perspectives on prevention. *Curr Opin Rheumatol*. 2011;23:358–65.
15. Enberg G, Kahn C, Goity F, Villalón S, Zamorano R, Figueroa E. Infections in patients with systemic lupus erythematosus. *Rev Med Chil*. 2009;137:1367–74.
16. González León R, Garrido Rasco R, Chinchilla Palomares E, García Hernández FJ, Castillo Palma MJ, Sánchez Román J. Tuberculosis en una cohorte de pacientes con lupus eritematoso sistémico. *Reumatol Clin*. 2010;6:256–61.
17. Yun JE, Lee SW, Kim TH, Jun JB, Jung S, Bae SC, et al. The incidence and characteristics of Mycobacterium tuberculosis infection among systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis patients in Korea. *Clin Exp Rheumatol*. 2002;20:127–32.
18. Sayarlioglu M, Inanc M, Kamali S, Cefle A, Karaman O, Gul A, et al. Tuberculosis in Turkish patients with systemic lupus erythematosus: increased frequency of extrapulmonary localization. *Lupus*. 2004;13:274–8.
19. Tam LS, Li EK, Wong SM, Szeto CC. Risk factors and clinical features for tuberculosis among patients with systemic lupus erythematosus in Hong Kong. *Scand J Rheumatol*. 2002;31:296–300.
20. Pasoto SG, Borba EF, Bonfa E, Shinjo SK. Lupus pleuritis: a relevant risk factor for pulmonary tuberculosis. *Lupus*. 2010;19:1585–90.
21. American Thoracic Society. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161 4 Pt 2:S221–47.
22. Bass JB Jr. Tuberculin skin testing and other tests for latent tuberculosis infection. UpToDate. 2008 [consultado 28 Feb 2008]. Disponible en: www.uptodate.com
23. González-Martín J, García-García JM, Anibarro L, Vidal R, Esteban J, Blanquer R, et al. Documento de consenso sobre el diagnóstico, tratamiento y prevención de la tuberculosis. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010;28:297, e1–20.
24. Kruczak K, Nizankowska-Mogilnicka E. The new diagnostic methods of latent tuberculosis infection. *Pneumonol Alergol Pol*. 2008;76:446–50.
25. Domínguez J, Ruiz-Manzano J, De Souza-Galvão M, Latorre I, Milà C, Blanco S, et al. Comparison of two commercially available gamma interferon blood tests for immunodiagnosis of tuberculosis. *Clin Vaccine Immunol*. 2008;15:168–71.
26. Yilmaz N, Zehra Aydin S, Inanc N, Karakurt S, Direskeneli H, Yavuz S. Comparison of QuantiFERON-TB Gold test and tuberculin Skin test for the identification of latent Mycobacterium tuberculosis infection in lupus patients. *Lupus*. 2012;21:491–5.
27. Takeda N, Nojima T, Terao C, Yukawa N, Kawabata D, Ohmura K, et al. Interferon-gamma release assay for diagnosing Mycobacterium tuberculosis infections in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2011;20:792–800.
28. Gaitonde S, Pathan E, Sule A, Mittal G, Joshi VR. Efficacy of isoniazid prophylaxis in patients with systemic lupus erythematosus receiving long term steroid treatment. *Ann Rheum Dis*. 2002;61:251–3.
29. Mok MY, Lo Y, Chan TM, Wong WS, Lau CS. Tuberculosis in systemic lupus erythematosus in an endemic area and the role of isoniazid prophylaxis during corticosteroid therapy. *J Rheumatol*. 2005;32:609–15.