



## Editorial

## Cribado de la tuberculosis latente y terapia biológica

### Screening for Latent Tuberculosis and Biological Therapy

Maria Luiza de Souza-Galvão\* y Maria Angeles Jiménez-Fuentes

Servicio de Neumología, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España

La introducción de la llamada «terapia biológica» despertó el interés por el diagnóstico y el tratamiento de la infección tuberculosa latente (ITL) fuera del ámbito de las especialidades que habitualmente manejan esta patología. Los tratamientos con los inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF), los llamados anti-TNF, determinaron un cambio radical en la calidad de vida y evolución clínica de los pacientes con enfermedades inmunológicas, digestivas, reumatológicas o dermatológicas. Paralelamente, la notificación de un exceso de casos de tuberculosis en pacientes en tratamiento con infliximab evidenció la necesidad de estudiar el riesgo de reactivación tuberculosa en estos pacientes<sup>1,2</sup>.

El TNF tiene un importante papel en la respuesta contra la tuberculosis al incrementar la capacidad fagocítica de los macrófagos y el reclutamiento celular para la formación del granuloma y la contención de la infección tuberculosa<sup>3</sup>. La inhibición del TNF favorece la desintegración del granuloma, así como la activación y diseminación de los bacilos, por lo que los pacientes en tratamiento con estos fármacos, especialmente los anticuerpos monoclonales infliximab y adalimumab, presentan un elevado riesgo de reactivación tuberculosa<sup>4</sup>.

En la actualidad, hay consenso en que antes de iniciar un tratamiento con biológicos, se debe realizar un estudio para estratificar el riesgo de exposición a la tuberculosis, descartar la presencia de enfermedad activa o residual nunca tratada, así como indicar un tratamiento preventivo en aquellos individuos en que se tenga evidencia de la ITL<sup>5</sup>. El tratamiento preventivo, según algunos estudios, se asocia a una reducción del 74% del riesgo de reactivación tuberculosa<sup>6</sup>.

La pregunta clave es cómo diagnosticar la ITL en individuos con una capacidad de respuesta celular afectada por su enfermedad de base y por la combinación de corticoides con diferentes inmunosupresores<sup>7</sup>. En este sentido, las diferentes sociedades científicas publicaron normativas propias y documentos de consenso para abordar este, muchas veces, complejo diagnóstico<sup>8-13</sup>.

El test inicial de la infección tuberculosa en nuestro medio sigue siendo la vieja prueba de la tuberculina (PT). Este conocido test cutáneo mide la reacción de hipersensibilidad retardada a la inoculación intradérmica del derivado proteico purificado (PPD), una mezcla de más de 200 proteínas presentes en el *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*). Debido a que los antígenos del PPD también se encuentran en otras micobacterias, su especificidad es baja en las personas vacunadas con el bacilo de Calmette-Guérin (BCG). Además, su sensibilidad para diagnosticar la ITL se puede ver comprometida en los pacientes bajo terapia inmunosupresora con una tasa alta de resultados falsos negativos.

Las pruebas *in vitro* (*interferon gamma release assay* [IGRA]) cuantifican la respuesta inmunitaria celular a partir de la detección del interferón gamma producido por las células T previamente sensibilizadas, cuando son estimuladas con antígenos específicos del bacilo tuberculoso, los llamados *early secretory antigen target-6* (ESAT-6) y *culture filtrate protein 10* (CFP-10). Estos antígenos secretados por el complejo *M. tuberculosis* están ausentes en la vacuna BCG y en la mayoría de las micobacterias ambientales, lo que les confiere una mayor especificidad. Los IGRA pueden descartar falsos positivos de la PT en aquellos pacientes con inmunidad conservada, vacunados con BCG y sin ningún factor de riesgo conocido de exposición a la tuberculosis, mientras los pacientes candidatos a recibir anti-TNF que ya reciben algún tipo de tratamiento inmunosupresor son considerados de alto riesgo y se considerarán infectados si se obtiene un resultado positivo en cualquiera de las 2 técnicas (PT o IGRA). Algunos estudios han demostrado que los IGRA presentan una sensibilidad superior a la PT en los pacientes con inmunosupresión<sup>14</sup>, por lo que se recomienda completar el estudio con un test *in vitro* en aquellos pacientes inmunodeprimidos que no reaccionen a la PT.

Además de la PT o el IGRA, es importante evaluar de manera individualizada los factores de riesgo de exposición a la tuberculosis, tales como la edad, el país de nacimiento, la exposición laboral, los viajes a países de alta incidencia o el contacto reciente con un caso de tuberculosis confirmada.

A todos los pacientes que reaccionen a alguno de los test se recomienda un estudio radiológico. La presencia de lesiones indicativas de tuberculosis residual en la radiografía simple de tórax o en la tomografía computarizada puede dificultar el manejo, al no disponer siempre de información completa sobre el tratamiento recibido

\* Autor para correspondencia.  
Correio electrónico: [msouza@vhebron.net](mailto:msouza@vhebron.net) (M.L. de Souza-Galvão).

previamente. La quimioprofilaxis se pospondrá hasta haber descartado completamente la presencia de enfermedad activa, a partir del análisis microbiológico de las secreciones respiratorias obtenidas por esputo espontáneo, inducido o fibrobroncoscopia.

En caso de diagnóstico de tuberculosis activa, será necesario finalizar todo el tratamiento específico antes de iniciar los biológicos. Algunas formas de tuberculosis pueden ser severas, con predominio de formas extrapulmonares y diseminadas.

La pauta de tratamiento de la ITL más aceptada mundialmente sigue siendo la monoterapia con isoniácida durante 6 meses. Según las recientes directrices de la Organización Mundial de la Salud, en aquellos países con una baja incidencia de tuberculosis se aceptan como pautas alternativas a los 6 meses de isoniácida: 9 meses de isoniácida, 3-4 meses de isoniácida más rifampicina, 3-4 meses de rifampicina sola o 3 meses de tratamiento semanal con isoniácida más rifapentina (no disponible en España)<sup>15</sup>.

Existen discrepancias sobre el tiempo mínimo necesario de tratamiento de la ITL previo al inicio del tratamiento biológico de forma segura. La mayoría de las normativas sugieren que un mes sería suficiente, aunque en el caso de las pautas cortas es preferible finalizar los 3 meses, para evitar toxicidades e interacciones, siempre y cuando la situación clínica del paciente lo permita.

Los pacientes infectados que no puedan recibir tratamiento deberían ser controlados siempre que presenten clínica respiratoria, para descartar progresión o reactivación, en especial en los primeros 2 años, cuando la enfermedad se manifiesta con mayor frecuencia.

En 2016, ARCHIVOS DE BRONCONEUMOLOGÍA publicó un documento de consenso entre las especialidades de Neumología, Dermatología, Reumatología, Aparato Digestivo y Enfermedades Infecciosas bastante práctico, donde se recogen las principales recomendaciones sobre el diagnóstico, el tratamiento y el control de la ITL<sup>13</sup>. No obstante, una reciente encuesta anónima *online*, difundida entre las diferentes sociedades médicas implicadas, demostró una pobre adhesión general a las recomendaciones. La mayoría de los 747 encuestados realizaron la detección de la ITL en el momento adecuado en los pacientes adecuados (93,7%); no obstante, solo el 36,6% de los encuestados solicitó la prueba diagnóstica apropiada y el 56,3% recomendó correctamente el tratamiento de la ITL. Aunque hasta el 96% estaban familiarizados con los regímenes de tratamiento de la ITL recomendados, solo el 63,9% los inició en el momento adecuado. El área especializada que más participó y examinó a la mayoría de los pacientes para detectar una ITL fue Reumatología (54%). En la mayoría de los casos, los neumólogos estaban involucrados en el asesoramiento. Concluyen que la incidencia de la enfermedad tuberculosa en pacientes que van a recibir terapias biológicas podría reducirse aún más al enfatizar la importancia de la prueba diagnóstica correcta y el uso del algoritmo de diagnóstico para la ITL<sup>16</sup>.

La actual evidencia clínica permite establecer unas normas generales para el diagnóstico y el tratamiento de la ITL en los pacientes candidatos al uso de los fármacos biológicos. La estrategia óptima de cribado es aún una incógnita que únicamente el tiempo

y la evidencia acumulada irán despejando. El sentido común y la experiencia en el manejo de la tuberculosis son actualmente las mejores garantías para una correcta valoración de estos pacientes.

## Bibliografía

- Keane J, Gershon S, Wise RP, Mirabile-Levens E, Kasznica J, Schwiertman WD, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med*. 2001;345:1098–104.
- Gomez-Reino JJ, Carmona L, Valverde VR, Mola EM, Montero MD, BIOBADASER Group. Treatment of rheumatoid arthritis with tumor necrosis factor inhibitors may predispose to significant increase in tuberculosis risk: A multicenter active-surveillance report. *Arthritis Rheum*. 2003;48:2122–7.
- Gardam MA, Keystone EC, Menzies R, Manners S, Skamene E, Long R, et al. Anti-tumor necrosis factor agents and tuberculosis risk: Mechanisms of action and clinical management. *Lancet Infect Dis*. 2003;3:148–55.
- Liao H, Zhong Z, Liu Z, Zou X. Comparison of the risk of infections in different tuberculosis risk: Mechanisms of action and clinical management. *Lancet Infect Dis*. 2003;3:148–55.
- Liao H, Zhong Z, Liu Z, Zou X. Comparison of the risk of infections in different anti-TNF agents: A meta-analysis. *Int J Rheum Dis*. 2017;20:161–8.
- Lalvani A, Millington KA. Screening for tuberculosis infection prior to initiation of anti-TNF therapy. *Autoimmun Rev*. 2008;8:147–52.
- Carmona L, Gomez-Reino JJ, Rodriguez-Valverde V, Montero D, Pascual-Gómez E, Mola EM, 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.
- Singanayagam A, Manalan K, Sridhar S, Molyneauolyneaux PL, Connell DW, George PM, et al. Evaluation of screening methods for identification of patients with chronic rheumatological disease requiring tuberculosis chemoprophylaxis prior to commencement of TNF- $\alpha$  antagonist therapy. *Thorax*. 2013;68:955–61.
- Baddley JW, Cantini F, Goletti D, Gómez-Reino JJ, Mylonakis E, San-Juan R, et al. ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts SGICH). Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies: An infectious diseases perspective (Soluble immune effector molecules [I]: Anti-tumor necrosis factor- $\alpha$  agents). *J Clin Microbiol Infect*. 2018;24 Suppl 2:S10–S20.
- Solovic I, Sester M, Gomez-Reino JJ, Rieder HL, Ehlers S, Milburn HJ, et al. The risk of tuberculosis related to tumour necrosis factor antagonist therapies: A TBNET consensus statement. *Eur Respir J*. 2010;36:1185–206.
- British Thoracic Society Standards of Care Committee. BTS recommendations for assessing risk and for managing Mycobacterium tuberculosis infection and disease in patients due to start anti-TNF-alpha treatment. *Thorax*. 2005;60:800–5.
- López-San Román A, Obrador A, Fortún J, Muñoz P, Gassull MA, Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa (GETECCU). Recommendations on tuberculosis and treatment of inflammatory bowel disease with infliximab. 2006 update. *Gastroenterol Hepatol*. 2006;29:81–4.
- Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS, Burmester GR, Bijlsma JW, et al. Updated consensus statement on biological agents, specifically tumour necrosis factor {alpha} (TNF{alpha}) blocking agents and interleukin-1 receptor antagonist (IL-1ra), for the treatment of rheumatic diseases, 2005. *Ann Rheum Dis*. 2005;64 Suppl 4:iv2–14.
- Mir Viladrich I, Daudén Tello E, Solano-López G, López Longo FJ, Taxonera Samsó C, Sánchez Martínez P, et al. Documento de consenso sobre la prevención y el tratamiento de la tuberculosis en pacientes candidatos a tratamiento biológico. *Arch Bronconeumol*. 2016;52:36–45.
- Redelman-Sidi G, Sepkowitz KA. Interferon gamma release assays in the diagnosis of latent tuberculosis infection among immunocompromised adults. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188:422–31.
- World Health Organization. Latent tuberculosis infection: Updated and consolidated guidelines for programmatic management. Geneva. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. [consultado 18 Ene 2019]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/260233/9789241550239-%20eng.pdf;jsessionid=6B928ACA73A371B7A1B50E86ADF1ACB1?sequence=1>
- Quirós S, de la Rosa D, Uranga A, Madero R, Amaro R, Bruguera N, et al. ¿Cómo realizamos el cribado de infección tuberculosa latente en pacientes candidatos a terapias biológicas en España? Una encuesta multidisciplinar. *Arch Bronconeumol*. 2018;54:510–7.