



## Editorial

## Nuevas perspectivas en infección tuberculosa latente

### New Perspectives in Latent Tuberculosis Infection

 Miguel Arias-Guillén<sup>a,\*</sup>, Patricio Escalante<sup>b</sup> y Juan José Palacios Gutiérrez<sup>c</sup>
<sup>a</sup> Servicio de Neumología, Hospital Universitario Central de Asturias, CIBER-Enfermedades Respiratorias, Instituto de Salud Carlos III, Oviedo, Asturias, España

<sup>b</sup> Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Department of Medicine, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, Estados Unidos de América

<sup>c</sup> Unidad de Referencia Regional de Micobacterias, Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, Asturias, España

El manejo de la infección tuberculosa latente (ITL) sigue siendo un reto tanto clínico como de salud pública. Se estima que aproximadamente 1.700 millones de personas, el 23% de la población mundial, están infectados por *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb), mayoritariamente de forma asintomática y latente. Las personas inmunocompetentes tienen un 5-10% de riesgo de desarrollar una enfermedad tuberculosa activa (TB) durante su vida, riesgo que se incrementa con la inmunosupresión<sup>1</sup>. Se estima que en 2017 aproximadamente 10 millones de personas desarrollaron TB y 1,6 millones murieron con TB, incluyendo 300.000 muertes en coinfectados con VIH<sup>2</sup>. El control de la TB ha mejorado en muchos países, como es el caso de España y otros estados europeos<sup>2</sup>. Sin embargo, para alcanzar niveles de erradicación de la TB será necesario incidir en las medidas de prevención, mediante una óptima detección y manejo de la ITL<sup>3</sup>.

La dicotomía clásica entre enfermedad activa e ITL ha sido reconsiderada hacia un espectro dinámico y continuo que se extiende desde la esterilización de la infección latente, pasando por la ITL propiamente dicha, la infección tuberculosa incipiente y subclínica, hasta la TB activa en sus diferentes formas<sup>1,4</sup>. La respuesta inmunitaria del huésped puede prevenir la infección por Mtb eliminando los bacilos inmediatamente después de la entrada gracias a la inmunidad innata, o eventualmente a través de una respuesta inmunitaria adaptativa efectiva, que puede eliminar la infección en poco tiempo (infección transitoria) o años después<sup>1</sup>. Dicha respuesta inmunitaria frente a Mtb es compleja, dinámica y multifocal; diferentes células del sistema inmunitario participan formando granulomas en los órganos infectados y activando ganglios regionales, donde se puede contener la infección o incluso esterilizarla, aunque también pueden fracasar en impedir el progreso de la misma. Para controlar la progresión de la enfermedad o la reactivación, además de las células T, las células NK desempeñan un papel protagonista<sup>1,5</sup>.

Generalmente, las personas con alto riesgo de desarrollar una enfermedad tuberculosa activa pertenecen a una de estas 2

categorías: las que han sido infectadas recientemente por Mtb o aquellas con afecciones que debilitan el sistema inmunitario en diferentes contextos clínicos. En esta categoría se sitúan los agentes biológicos, como los antagonistas de TNF- $\alpha$ , usados para el tratamiento de enfermedades crónicas inflamatorias, así como los fármacos inmunosupresores utilizados para evitar el rechazo en pacientes trasplantados<sup>6</sup>.

El diagnóstico de la ITL se realiza mediante pruebas inmunológicas que detectan la sensibilización del individuo a antígenos del Mtb en ausencia de hallazgos clínicos y/o radiológicos compatibles con enfermedad tuberculosa activa<sup>6</sup>. La prueba de la tuberculina (PT) ha sido ampliamente usada, siendo sus limitaciones bien conocidas: falsos negativos en pacientes inmunodeprimidos (menor sensibilidad) y falsos positivos en sujetos vacunados con BCG o sensibilizados con micobacterias no tuberculosas (menor especificidad)<sup>6</sup>.

Hace algo más de una década se introdujeron los *interferon gamma release assays* (IGRA), que miden la producción de interferón gamma en respuesta a antígenos específicos CFP-10 y ESAT-6 que se expresan en Mtb. La interpretación de los resultados es objetiva, aunque existen fuentes de variabilidad en los resultados con falsos positivos y negativos<sup>6,7</sup>. Hay 2 tipos de IGRA disponibles: QuantiFERON<sup>®</sup> y T-SPOT.TB<sup>®</sup>. QuantiFERON<sup>®</sup> TB Gold Plus es la versión más reciente; además de los tubos de control positivo y negativo, incluye un tubo TB1 que contiene péptidos de ESAT-6 y CFP-10, diseñados para generar respuesta a partir de linfocitos T-helper CD4<sup>+</sup>, y un tubo TB2, con dichos péptidos optimizados para inducir respuestas de linfocitos T-citotóxicos CD4<sup>+</sup> y CD8<sup>+</sup><sup>6,8</sup>.

El T-SPOT.TB<sup>®</sup> se basa en un inmunospot (ELISPOT *enzyme-linked immunospot assay*); se estimulan células mononucleares de sangre periférica con los antígenos ESAT-6 y CFP10, en 2 pocillos separados, lo que permite visualizar el número de células efectoras T mediante el recuento del número de *spots*. Se estima que el QuantiFERON<sup>®</sup> (versión In-Tube) y el SPOT.TB<sup>®</sup> tienen una sensibilidad del 80 y el 90%, y una especificidad del 97 y el 95%, respectivamente, para el diagnóstico de ITL<sup>7</sup>. En comparación, la PT tiene una sensibilidad del 79% y una especificidad del 97% cuando el criterio de positividad es una induración  $\geq 10$  mm en individuos sin exposición a la vacuna BCG<sup>7</sup>. Sin embargo, ni los IGRA ni la PT

\* Autor para correspondencia.  
Correo electrónico: [miguelariasguillen@gmail.com](mailto:miguelariasguillen@gmail.com) (M. Arias-Guillén).

diferencian entre ITL y TB activa, y tienen un valor predictivo de progresión a enfermedad inferior al 5%. En general, se recomienda su utilización de manera especial en países de baja incidencia debido a su alta especificidad<sup>1,7</sup>.

Estudios recientes han presentado nuevas pruebas inmunológicas y de firmas de ARN que pueden diferenciar ITL y TB activa. Es posible que en el futuro nuevas pruebas permitan estratificar a los individuos con alto riesgo de progresión (infección incipiente) a TB activa, así como para valorar la respuesta al tratamiento preventivo, pero antes se necesitarán más estudios longitudinales de validación<sup>4,9</sup>. Otros avances incluyen el desarrollo de nuevas técnicas diagnósticas. La prueba cutánea con antígenos ESAT-6/CFP-10 (C-Tb skin test) ha demostrado ser una técnica segura y con unas tasas de positividad similares a la PT tradicional y a QTF en niños y pacientes infectados por el VIH<sup>10</sup>. La detección de antígenos expresados en latencia (por ejemplo, DosR regulon-encoded antigens), el uso del IP-10 y los marcadores de diferenciación linfocitaria (por ejemplo, CD27) pueden diferenciar infección reciente y remota, y/o tuberculosis activa de ITL; sin embargo, cuentan con poca experiencia contrastada<sup>4,9</sup>.

Adicionalmente, se han producido progresos importantes con terapias acertadas y efectivas para la ITL, como la combinación de rifapentina (aún no comercializada en España) e isoniazida semanal durante 3 meses, que está asociada a una mejor tasa de adherencia con una efectividad similar comparado con isoniazida diaria durante 9 meses<sup>11</sup>. Estudios recientes también mostraron una eficacia similar de rifampicina diaria durante 4 meses, pero con una mejor adherencia y menos toxicidad que isoniazida durante 9 meses<sup>12</sup>. Otro estudio en coinfectados con VIH en zonas endémicas de TB mostró que la combinación de rifapentina e isoniazida durante un mes era equivalente al uso de isoniazida durante 9 meses, pero estos resultados, aunque muy prometedores, aún deben validarse<sup>13</sup>.

Ha habido también progresos en relación con nuevas vacunas para prevenir la TB pulmonar. Un estudio multicéntrico reciente mostró una eficacia del 54% en personas residentes en zonas endémicas de TB que habían sido previamente vacunadas con BCG<sup>14</sup>. La vacuna M72/AS01E incluye 2 proteínas Mtb que se administran con el adyuvante AS01E. Otro estudio reciente mostró una protección del 45% con la revacunación con BCG en adolescentes sudafricanos<sup>15</sup>. Estos avances refuerzan la importancia de las colaboraciones a nivel internacional para que en un futuro no muy lejano podamos contar con nuevas vacunas eficaces frente a la TB.

En conclusión, la detección de ITL y la prevención eficaz de la TB cada vez están cobrando mayor importancia en nuestros días, lo que justifica dedicar los recursos necesarios tanto a nivel de investigación como para poder incorporar nuevas técnicas diagnósticas y estrategias preventivas a la práctica clínica.

## Bibliografía

1. Esmail H, Barry CE 3rd, Young DB, Wilkinson RJ. The ongoing challenge of latent tuberculosis. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2014;369:20130437.
2. Global tuberculosis report 2018. Geneva: World Health Organization; 2018.
3. Abu-Raddad LJ, Sabatelli L, Achterberg JT, Sugimoto JD, Longini IM, Dye C, et al. Epidemiological benefits of more-effective tuberculosis vaccines, drugs, and diagnostics. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009;106:13980–5.
4. Goletti D, Lee MR, Wang JY, Walter N, Ottenhoff THM. Update on tuberculosis biomarkers: From correlates of risk, to correlates of active disease and of cure from disease. *Respirology (Carlton, Vic.).* 2018;23:455–66.
5. Chowdhury RR, Vallania F, Yang Q, Lopez Angel CJ, Darboe F, Penn-Nicholson A, et al. A multi-cohort study of the immune factors associated with *M. tuberculosis* infection outcomes. *Nature.* 2018;560:644–8.
6. Lewinsohn DM, Leonard MK, LoBue PA, Cohn DL, Daley CL, Desmond E, et al. Official American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America/Centers for Disease Control and Prevention Clinical Practice Guidelines: Diagnosis of tuberculosis in adults and children. *Clin Infect Dis.* 2017;64:e1–33.
7. Kahwati LC, Feltner C, Halpern M, Woodell CL, Boland E, Amick HR, et al. Primary care screening and treatment for latent tuberculosis infection in adults: Evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA.* 2016;316:970–83.
8. Theel ES, Hilgart H, Breen-Lyles M, McCoy K, Flury R, Breeher LE, et al. Comparison of the QuantiFERON-TB Gold Plus and QuantiFERON-TB Gold In-Tube Interferon Gamma Release assays in patients at risk for tuberculosis and in health care workers. *J Clin Microbiol.* 2018;56.
9. Petruccioli E, Scriba TJ, Petrone L, Hatherill M, Cirillo DM, Joosten SA, et al. Correlates of tuberculosis risk: Predictive biomarkers for progression to active tuberculosis. *Eur Respir J.* 2016;48:1751–63.
10. Aggerbeck H, Ruhwald M, Hoff ST, Borregaard B, Hellstrom E, Malahleha M, et al. C-Tb skin test to diagnose Mycobacterium tuberculosis infection in children and HIV-infected adults: A phase 3 trial. *PLoS One.* 2018;13:e0204554.
11. Sterling TR, Villarino ME, Borisov AS, Shang N, Gordin F, Bliven-Sizemore E, et al. Three months of rifapentine and isoniazid for latent tuberculosis infection. *N Engl J Med.* 2011;365:2155–66.
12. Menzies D, Adjobimey M, Ruslami R, Trajman A, Sow O, Kim H, et al. Four months of rifampin or nine months of isoniazid for latent tuberculosis in adults. *N Engl J Med.* 2018;379:440–53.
13. Swindells S, Ramchandani R, Gupta A, Benson CA, Leon-Cruz J, Mwelase N, et al. One month of rifapentine plus isoniazid to prevent HIV-related tuberculosis. *N Engl J Med.* 2019;380:1001–11.
14. Van der Meeren O, Hatherill M, Nduba V, Wilkinson RJ, Muyoyeta M, Van Brakel E, et al. Phase 2b controlled trial of M72/AS01E vaccine to prevent tuberculosis. *N Engl J Med.* 2018;379:1621–34.
15. Nemes E, Geldenhuys H, Rozot V, Rutkowski KT, Ratangee F, Bilek N, et al. Prevention of *M. tuberculosis* infection with H4:IC31 vaccine or BCG revaccination. *N Engl J Med.* 2018;379:138–49.