

# MESA: AVANCES EN EL DIAGNÓSTICO DE LA ITL Y DE LA TUBERCULOSIS Y EN EL CONTROL DE PACIENTES TRATADOS CON ANTI TNF

**Moderadores:** M<sup>a</sup> Luiza de Souza. *Unidad de Tuberculosis de Drassanes. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona.*

Adrián Sánchez. *Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona.*

## Detección de interleucina-2 e interferón-gamma para diferenciar infección tuberculosa latente de enfermedad tuberculosa activa

**Miguel Santin**

*Hospital Universitari de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona.*

Correspondencia:

Miguel Santin

E-mail: msantin@bellvitgehospital.cat

En la actualidad se dispone de dos métodos de diagnóstico de infección tuberculosa: la prueba de la tuberculina (PT), basada en la respuesta de la hipersensibilidad retardada de las células T memoria-específicas frente al PPD (*Purified Protein Derivative*), y los IGRA (Interferón-gamma release assay) que detectan *in vitro* la producción de interferón-gamma (INF-G) por células T específicas al ser estimuladas con antígenos de *Mycobacterium tuberculosis*. La principal ventaja de los IGRA con respecto a la PT es su mayor especificidad, derivada de la utilización de antígenos secretores específicos del complejo *M. tuberculosis*, ESAT-6 y CFPD-10, codificados en la región de diferencia 1 (RD-1), y el TB 7.1, codificado en la región de diferencia 11 (RD-11).

Con la evidencia existente, se puede afirmar que los IGRA tienen una sensibilidad, al menos igual a la PT, y mayor especificidad, especialmente en sujetos vacunados. Sin embargo, al igual que la PT, los IGRA no permiten diferenciar infección latente (ITBL) de enfermedad activa (TB). Se ha demostrado que en la ITBL y la Tb activa expresan un fenotipo diferente de células T memoria-específicas frente a *M. tuberculosis*. En la ITBL predominan las células T memoria-centrales ( $T_{MC}$ ), productoras de interleucina-2 (IL-2), mientras que las que predominan en la enfermedad activa son las células T memoria-efectoras ( $T_{ME}$ ), productoras fundamentalmente de INF-G, IL-4, IL-5 y TNF-alfa<sup>1</sup>. Para la síntesis de estas citoquinas *in vitro* es necesario un tiempo de estimulación antigénica (incubación) diferente para cada subpoblación celular: las células  $T_{ME}$  proliferan y secretan

INF-G tras 16-24 h. de incubación (formulación comercial del QuantiFERON-TB Gold In-tube), mientras que las células  $T_{MC}$  necesitan un tiempo superior de incubación (72 h.). De este modo, la detección de niveles elevados de INF-G tras una incubación de 16-24 h. traducirá la proliferación de células  $T_{ME}$ , y dado que estas están presentes tanto en ITBL como en TB activa, no nos permitirá diferenciar ambas situaciones clínicas.

Algunos estudios que evaluaron la IL-2 como alternativa o adyuvante de INF-G fracasaron en el intento de demostrar su utilidad para diferenciar ITBL y TB activa<sup>2,3</sup>. Ello se debió a la incapacidad de detectar niveles de esta citoquina tras una incubación de tan solo 18 h. Posteriormente Biselli *et al.*<sup>4</sup> estudiaron el perfil de secreción de INF-G e IL-2 en un reducido grupo de enfermos e infectados, cuyos cultivos celulares habían sido incubados 16 y 72 h. El resultado fue que tras la incubación de 18 horas ambos grupos de pacientes presentaban niveles elevados de INF-G, mientras que los de IL-2 eran indetectables o muy bajos. Tras 72 horas de incubación, los niveles de INF-G continuaron siendo elevados en ambos grupos, mientras que sólo en los infectados no enfermos se detectaron concentraciones elevadas de IL-2. Como era de esperar, en un grupo de controles sanos no se detectaron ni INF-G ni IL-2 tras incubación de 18 y 72 horas.

De los resultados de Biselli<sup>4</sup> sugieren que mediante la evaluación del perfil de citoquinas secretadas a diferentes tiempos de incubación se podría diferenciar ITBL de TB activa y a su vez

de ausencia de infección. A partir de estos resultados, se puso en marcha un estudio multicéntrico para testar esta hipótesis en una población representativa de pacientes, los resultados preliminares del cuál se presentarán en esta ponencia.

## Bibliografía

1. Millington KA, Innes JA, Hackforth S, *et al.* Dynamic relationship between IFN-gamma and IL-2 profile of Mycobacterium tuberculosis-specific T cells and antigen load. *J Immunol.* 2007;178:5217-26.
2. Toosi Z, Kleinhenz ME, Ellner JJ. Defective interleukin 2 production and responsiveness in human pulmonary tuberculosis. *J Exp Med.* 1986;163:1162-72.
3. Ruhwald M, Petersen J, Kofoed K, *et al.* Improving T-cell assays for the diagnosis of latent TB infection: potential of a diagnostic test based on IP-10. *PLoS ONE.* 2008;3:e2858.
4. Biselli R, Mariotti S, Sargentini V, *et al.* Detection of interleukin-2 in addition to interferon-gamma discriminates active tuberculosis patients, latently infected individuals, and controls. *Clin Microbiol Infect.* 2010;16:1282-4.

# Factibilidad y Valor predictivo de progresión a TB de los IGRAS y la tuberculina en una cohorte de pacientes potencialmente inmunodeprimidos

**Angels Orcau**

Agència de Salut Pública de Barcelona. Barcelona.

Correspondencia:

Angels Orcau

E-mail: aorcau@aspb.cat

## Antecedentes

Desarrollar tuberculosis (TB) es un riesgo en personas inmunodeprimidas y es necesario detectar y tratar a aquellas infectadas (ITL). Por ello queremos comparar la factibilidad de la prueba de la tuberculina (PT) y del Quantiferon-TBGold-in Tube (QF) en una cohorte de pacientes con enfermedades inmuno-mediadas (EIMM) o infectados por VIH y conocer la incidencia de TB durante el seguimiento.

## Métodos

Estudio de cohortes prospectivo. Pacientes con EIMM o infectados por el VIH, visitados en tres hospitales de Barcelona durante 3 años (2009-2011), recibieron la PT y el QF y completaron un proceso diagnóstico para excluir la ITL o la TB. Se recogieron variables sociodemográficas, clínicas y de resultado del cribaje. Aquellos no enfermos entraron en la cohorte de seguimiento hasta diciembre de 2013. Se ajustó un modelo de regresión logística para conocer factores asociados al resultado de ambas pruebas. Se calculó la concordancia (Kappa test). Se obtuvo la incidencia de TB por personas años de seguimiento (PA) y el valor predictivo positivo (VPP) y negativo (VPN) de progresión a TB y los intervalos de confianza del 95% (IC).

## Resultados

Se incluyeron 925 pacientes, el 53% hombres, una edad mediana de 46 años y un 80% nacidos en España. La PT fue positiva en 280 personas (30,3%) y el QF en 252 (27,2%). Se detectó un enfermo de TB (0,1%) y 324 (35%) con ITL, a 214 de ellos (66,1%) se les indicó TITL y 185 (86,9%) lo finalizaron.

La concordancia global (Kappa=0,62) y en infectados por el VIH (Kappa=0,57) fue moderada. Se asoció a presentar las dos pruebas positivas, ser hombre, y tener más de 47 años y a tener las dos pruebas negativas, estar infectado por el VIH y recibir tratamiento inmunosupresor.

924 personas fueron seguidas y 2 presentaron TB, con una incidencia en la cohorte de no tratados de 8,89 por 10000 PA (IC:1,49-29,39). El VPP para el QF fue 0,46% (IC:0,02-2,94) y para la PT de 0,59 % (IC:0,03-3,75).

## Conclusiones

QF no mejora el diagnóstico de ITL y las dos pruebas predicen mal el desarrollo de TB, sobretudo en infectados por VIH, siendo necesario realizar una exhaustiva valoración del riesgo por otros procedimientos. El TITL ha sido muy eficaz para prevenir la TB y la incidencia encontrada ha sido 4 veces superior que la de la población general.

## Diagnóstico de la ITL en pacientes pediátricos en tratamiento con inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa; estudio multicéntrico nacional

**Antoni Noguera-Julian**

Unitat de Referència de Tuberculosi. Servei de Pediatria. Hospital Sant Joan de Déu. Universitat de Barcelona.

Correspondencia:

Antoni Noguera

E-mail: ton@hsjdbcn.org

En nuestro país, la incidencia de TB se sitúa alrededor de 19 nuevos casos por 100.000 habitantes y año, y un 6% de estos son menores de 14 años. Para el diagnóstico de la infección tuberculosa clásicamente se ha utilizado la prueba de la tuberculina (PT) o de Mantoux. En los últimos años, se han desarrollado técnicas basadas en la producción de interferón-gamma (IFN- $\gamma$ ) por las células T sensibilizadas frente a *Mycobacterium tuberculosis* para el diagnóstico de la infección TB (tests IGRA, de Interferon Gamma Release Assays). En la actualidad, se dispone de dos tests IGRA comercializados: QuantiFERON-TB Gold In-Tube test (QFT-G, técnica automatizada de Cellestis; Carnegie, Australia) y T-SPOT.TB (técnica de ELISPOT de de Oxford Immunotec; Oxford, Reino Unido).

El TNF- $\alpha$  es una de las citocinas clave en la respuesta inmune a TB, fundamental en la formación y mantenimiento del granuloma. El tratamiento con fármacos antiTNF $\alpha$  incrementa el riesgo relativo de desarrollar enfermedad TB de 1,6 a 25 veces, en función del fármaco utilizado y de la prevalencia local de infección TB. La enfermedad TB en estas personas muestra mayor agresividad: mayor porcentaje de TB extrapulmonares y diseminadas, presentaciones clínicas inusuales y mayor morbimortalidad. Otros factores de riesgo en estos pacientes son la inmunosupresión asociada a la propia enfermedad de base o a otros tratamientos. Se presume que la mayoría de casos en adultos ocurren por reactivación de la infección TB latente (ITL), más que por primoinfección, especialmente en países de baja endemia. En los últimos años, las políticas de cribado y tratamiento de ITL previo al inicio de fármacos antiTNF $\alpha$  han reducido la incidencia de TB en esta población, aunque sigue siendo superior a la de la población general.

Hasta la fecha, no se dispone de protocolos específicos para el estudio de la infección TB en el paciente pediátrico que va a recibir fármacos antiTNF $\alpha$ . Los protocolos que utiliza cada centro se basan mayormente en las recomendaciones para adultos. Aunque pareciera que los tests IGRA son superiores al PT en

sensibilidad y especificidad, los datos no son concluyentes en la edad pediátrica, especialmente entre los niños más pequeños y los pacientes inmunocomprometidos. Así, cualquier indicio de infección TB, incluso ante la negatividad del resto de resultados, aconsejaría la quimioprofilaxis secundaria previa al inicio de antiTNF $\alpha$ .

Presentamos los resultados preliminares de un estudio multicéntrico nacional retrospectivo-prospectivo transversal de pacientes en edad pediátrica (hasta 18 años) con enfermedades reumáticas u otras enfermedades de base inflamatoria en quienes se realice cribado de ITL simultáneamente con PT y, al menos, un test IGRA antes de iniciar tratamiento antiTNF $\alpha$ . Se excluyen los pacientes con historia de infección TB o tratamiento antiTNF $\alpha$  previo. Para maximizar la sensibilidad, cualquier resultado positivo se considera evidencia de ITL.

El estudio cuenta con el auspicio de las Sociedades Españolas de Reumatología Pediátrica (SERPE), Infectología Pediátrica (SEIP) y Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (SEGHNP), quienes han difundido el proyecto entre sus miembros.

Se incluyen 142 pacientes (65 niños, 45,8%) de 12 hospitales con enfermedades reumáticas (n=76), enfermedad inflamatoria intestinal (n=53), *pars planitis* (n=11), hepatitis autoinmune y psoriasis (n=1 ambas). La edad media (DE) al diagnóstico y en el momento del cribado TB fue 7,9 (4,8) y 9,8 (4,3) años, respectivamente. En los tres meses previos al cribado TB, 52 (36,6%), 100 (70,4%) y 43 (30,3%) pacientes habían recibido tratamiento con corticoides (CE), FAME y combinación CE-FAME, respectivamente. Cuatro pacientes fueron positivos para ITL, (prevalencia de ITL del 2,8%; IC95% 0,1-5,5; ver Tabla 1). Ninguno de los 4 casos estaba vacunado con BCG ni presentaba factores de riesgo conocidos de infección TB. El grado de acuerdo entre el PPD y los test IGRA fue bajo (coeficiente kappa de Cohen ponderado: 0,39; IC95%: 0-0,94). La sensibilidad para el diagnóstico de ITL fue 0,5 para la PT y 0,75 para los tests IGRA. En 5 pacientes el QFT-G resultó indeterminado. No se encontraron diferencias en género, edad,

**Tabla 1. Principales características de los 4 pacientes diagnosticados de infección tuberculosa latente en el cribado previo al inicio de fármacos antiTNF $\alpha$ .**

Enfermedad	Edad al cribado	Género	PT (mm)	QFT-G	Tratamiento previo
AIJ, oligoarticular	9a 3m	f	10	negativo	MTX
AIJ, oligoarticular	10a 9m	f	15	positivo	-
Psoriasis	8a 6m	f	0	positivo	-
AIJ, poliarticular FR negativo	10a 3m	m	0	positivo	MTX

tratamiento o reactantes de fase aguda entre los pacientes con QFT-G indeterminado y el resto.

La prevalencia de ITL en nuestra serie fue del 2,8%, similar a la prevalencia en población sana pediátrica española comunicada en otros estudios.

La aparición de las técnicas IGRA ha hecho replantear cuál es la mejor estrategia de cribado de la ITL aquellos pacientes que van a recibir tratamiento antiTNF $\alpha$ . Estudios recientes en adultos con enfermedades inflamatorias inmunomediadas han demostrado que los IGRA presenta una asociación mayor con los factores de riesgo clásicos de ITL, son más sensibles que la PT al presentar menos falsos negativos en caso de tratamiento inmunosupresor, y son más específicos— especialmente en pacientes vacunados con BCG—. Así, algunos expertos recomiendan ya una estrategia dual PT-IGRA para el cribado TB en pacientes inmunodeprimidos o en regiones con vacunación con BCG.

Los datos a este respecto en población pediátrica son muy limitados. En nuestra serie, cuatro pacientes fueron diagnosticados de ITL. En la mitad de los casos el diagnóstico fue posible por la positividad del QFT-G, puesto que la PT fue negativa. Por el contrario, en un caso el QFT-G fue negativo en presencia de

una PT claramente positiva (10 mm) en una paciente no vacunada con BCG.

En conclusión, la PT y el QFT-G mostraron un grado de acuerdo bajo para el diagnóstico de ITL en pacientes no vacunados con BCG y sin factores de riesgo de infección TB. Estos datos apoyan las recomendaciones actuales de maximizar la sensibilidad del cribado TB previo al inicio de tratamiento antiTNF $\alpha$  mediante la realización simultánea de la PT y un test IGRA.

## Bibliografía

- Ayaz NA, Demirkaya E, Bilginer Y, *et al.* Preventing tuberculosis in children receiving anti-TNF treatment. *Clin Rheumatol.* 2010;29:389–92.
- Cagatay T, Aydin M, Sunmez S, *et al.* Follow-up results of 702 patients receiving tumor necrosis factor- $\alpha$  antagonists and evaluation of risk of tuberculosis. *Rheumatol Int.* 2010;30:1459–63.
- Kilic O, Kasapcopur O, Camcioglu Y, *et al.* Is it safe to use anti-TNF- $\alpha$  agents for tuberculosis in children suffering with chronic rheumatic disease? *Rheumatol Int.* 2012;32:2675–9.
- Toussi SS, Pan N, Walters HM, *et al.* Infections in children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis and inflammatory bowel disease treated with tumor necrosis factor- $\alpha$  inhibitors: systematic review of the literature. *Clin Infect Dis.* 2013;57:1318–30.
- Winthrop KL, Weinblatt ME, Daley CL. You can't always get what you want, but if you try sometimes (with two tests--TST and IGRA--for tuberculosis) you get what you need. *Ann Rheum Dis.* 2012;71:1757–60.

# Propuestas para el seguimiento y la prevención de la TB en pacientes tratados con anti TNF

**Santiago Moreno**

*Hospital Universitario Ramón y Cajal. IRYCIS. Universidad de Alcalá de Henares. Madrid.*

Correspondencia:

Santiago Moreno

E-mail: [smguillen@salud.madrid.org](mailto:smguillen@salud.madrid.org)

El tratamiento de enfermedades de base inmunológica con terapias biológicas lleva asociados una serie de riesgos. Aunque no para todos los casos, existe evidencia adecuada de la asociación de algunas complicaciones y el uso de estos medicamentos, como es el caso de la tuberculosis. Diversos estudios epidemiológicos en todo el mundo han demostrado que, con frecuencia variable según el medio y el tipo de fármaco, la incidencia de tuberculosis está muy aumentada en los pacientes que reciben fármacos anti-TNF (Tabla).

Por este motivo, desde que se observó la asociación entre medicación anti-TNF y el desarrollo de TB, se propuso adoptar medidas destinadas a la prevención de la enfermedad. Sociedades científicas en todo el mundo han elaborado recomendaciones con esta finalidad. En general, existe bastante concordancia entre las diferentes recomendaciones. Las principales propuestas para el seguimiento y prevención de la TB en pacientes tratados con fármacos anti-TNF se sintetizan a continuación.

## Medidas a considerar antes de iniciar el tratamiento con terapias biológicas

Se debe excluir TB activa o contacto reciente con enfermos con TB en todo paciente que vaya a iniciar la terapia biológica, así como investigar y excluir la posibilidad de infección tuberculosa latente. Para ello se deben recoger en la historia clínica los antecedentes de TB y contactos recientes con pacientes con TB, así como realizar una radiografía de tórax.

La mejor manera de excluir infección TB latente es mediante:

- La prueba cutánea de la tuberculosis administrada mediante la técnica de Mantoux. En caso de ser negativa (< 5 mm), debe ser repetida a las 1-2 semanas y valorar efecto booster.
- Ensayo de liberación de gamma interferón específico (IGRA) frente a tuberculosis.

Se ha confirmado que el despistaje de infección tuberculosa se ha asociado a reducción del riesgo de reactivación de la TB.

Como en otros grupos de inmunodeprimidos con alto riesgo de reactivación, se considera la prueba de la tuberculina positiva una induración mayor o igual de 5 mm a las 72 h. El resultado se debe considerar independientemente de la vacunación previa tuberculosa. No debe olvidarse además instruir a los pacientes sobre el riesgo que conlleva su exposición a pacientes con TB activa.

La Sociedad Española de Reumatología recomienda instaurar tratamiento para infección tuberculosa latente antes del inicio de la terapia biológica en las siguientes circunstancias: a) contacto reciente con paciente con TB documentada; b) antecedentes de TB parcialmente tratada; c) prueba de la tuberculina positiva; o d) lesiones residuales en la radiografía de tórax.

La pauta de elección para el tratamiento de la infección tuberculosa latente es isoniazida (5 mg/kg/día hasta un máximo de 300 mg diarios) con suplementos de vitamina B6, durante 9 meses. En caso de intolerancia a la isoniazida, se recomienda rifampicina en dosis de 10 mg/kg/día (máximo, 600 mg diarios) durante 4 meses.

## Medidas a considerar durante el tratamiento con terapias biológicas

Durante el seguimiento debe mantenerse la sospecha de desarrollo de tuberculosis activa y evaluar la posibilidad de contacto con pacientes con TB. En caso positivo o dudoso, se debe repetir la prueba cutánea de tuberculosis o tratar la exposición con isoniazida. Aunque previo al tratamiento se haya realizado el despistaje de tuberculosis, la posibilidad de infección tuberculosa sigue existiendo. Por ello, es necesario tener en cuenta esta posibilidad durante el seguimiento y actuar en consecuencia.

En pacientes que desarrollen tuberculosis, no existe consenso respecto al tiempo mínimo necesario de tratamiento de la tuberculosis para poder iniciar o seguir la terapia biológica. La experiencia clínica hace aconsejable la mayor duración posible de éste, siempre manteniendo al paciente en una actividad de la enfermedad de base razonable.

Tabla 1. Incidencia de tuberculosis en pacientes con artritis reumatoide en función del tratamiento con fármacos anti-TNF.

País	Incidencia TB en población general	Incidencia TB en pacientes con AR (por 100.000 pac-año)			Referencia
		Sin anti-TNF	Infliximab	Etanercept	
USA	6,4	6,2	61,9	NA	Wolfe F. 2004
USA	6,4	NA	144	35	Wallis RS. 2004
España año 2000	21	95	1.893	0	Gomez-Reino JJ. 2003
España año 2001	21	95	1.113	0	
Suecia	10	20	145	80	Askling J. 2005
Corea	67,2	257	2.558	0	Seong SS. 2007
Japón	24,8	42,4	325	NA	Watanabe A. 2005