

Prevención de la tuberculosis en pacientes con tratamiento inmunodepresor

MANUEL VAN DOMSELAAR Y ANTONIO LÓPEZ SAN ROMÁN

Consulta de Enfermedad Inflamatoria Intestinal. Servicio de Gastroenterología. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid. España.

Introducción

Los inmunodepresores y los agentes biológicos representan un gran avance en el tratamiento de diversas enfermedades gastrointestinales. Sin embargo, ninguno es tan específico como para evitar que la perturbación del sistema inmunitario tenga a veces consecuencias negativas, como las infecciones.

La tuberculosis (TB) es una de las principales causas de muerte en todo el mundo debida a un agente infeccioso identificable¹ y es una de las infecciones que se debe considerar; las medidas que la previenen en pacientes tratados con inmunodepresores y agentes biológicos han demostrado ser eficaces^{2,3}.

Historia natural de la tuberculosis

La posibilidad de que una persona con TB contagie a otra está relacionada con la cantidad de microorganismos eliminados, el tiempo compartido con el paciente, la susceptibilidad y el estado inmunológico del contacto.

Las primeras 12 semanas tras la infección constituyen un tiempo crítico en el que la inmunidad celular contendrá o no al germen. Si este proceso tiene éxito, la TB quedará latente⁴. En el 5-15% de los infectados, el contagio progresará a TB activa en algún momento y en el 3-4% lo hará en el primer año de infección⁵. Las personas infectadas con inóculos pequeños o durante períodos de resistencia a la enfermedad tendrán un riesgo menor, mientras que en las personas inmunodeprimidas este riesgo es mayor, hasta del 10-15% en el primer año⁶. En la tabla 1 se enumeran los factores de riesgo para progresión de la infección latente por tuberculosis (ILTB) a TB activa⁷.

Diagnóstico de la infección latente por tuberculosis

Una anamnesis detallada es crítica para evaluar una posible ILTB⁸. Se debe interrogar sobre los factores de riesgo (estancia en prisión o institutos psiquiátricos, procedencia de zonas endémicas como Asia, Europa del Este, Latinoamérica, África; uso de drogas ilícitas, infección con el virus de la inmunodeficiencia humana [VIH], antecedente personal o familiar de TB, contacto con pacientes con TB). También se debe preguntar si con anterioridad se efectuó la prueba cutánea del derivado proteínico purificado de la tuberculina (PPD), el motivo y el resultado, y si alguna vez fue tratado para TB. Es importante el antecedente de vacunación reciente con bacilo Calmette-Guérin (BCG), que podría modificar la interpretación de los datos. La vacuna con BCG se dejó de aplicar en 1974 en Cataluña y en 1980 en el resto de España, excepto en el País Vasco, donde todavía forma parte del calendario de vacunación. En Latinoamérica actualmente se aplica en todos los países.

La ILTB se diagnostica, en general, con la determinación del área de induración resultante de la correcta aplicación de la PPD. A veces se produce una reacción eritematosa a los minutos-horas de la aplicación, no relacionada con la respuesta de hipersensibilidad retardada a la TB, y debe ser ignorada. Entre las 48 y las 72 h, un observador entrenado palpará el área de punción de PPD ignorando el eritema y, si hay induración, medirá el diámetro en milímetros.

Puntos clave

- Una historia clínica detallada es primordial para detectar factores de riesgo de infección latente de tuberculosis (ILTB).
- Los pacientes en tratamiento inmunodepresor (equivalente a más de 15 mg de prednisona/día durante más de un mes) tienen un mayor riesgo de desarrollar tuberculosis (TB) activa.
- Realizar PPD y *booster* en búsqueda de ILTB a este grupo de pacientes.
- En caso de ILTB en inmunodeprimidos se debe indicar tratamiento para prevenir la TB activa.
- Antes de iniciar anti-TNF α se realizará la búsqueda de ILTB y se descartará una TB activa. Se debe hacer una historia detallada, PPD más *booster* y radiografías de tórax.

La interpretación del resultado dependerá de la condición clínica del paciente. Se han recomendado 3 niveles de corte para definir una reacción positiva: ≥ 5 , ≥ 10 y ≥ 15 mm (tabla 2)⁹. En personas con riesgo aumentado de TB activa, como los tratados con inmunodepresores, consideraremos positiva la induración ≥ 5 mm.

La presencia de PPD positiva pero sin exposición reciente a TB conlleva un riesgo muy bajo de desarrollar enfermedad activa, a menos que intervengan otros factores. Si a una persona con PPD negativa se le repite la prueba a los 3-6 meses constatándose una induración significativa, se la considerará un “con-

vertidor”, situación de alto riesgo para desarrollar TB activa (se debe tener en cuenta el efecto *booster*, véase más adelante).

Aunque la PPD positiva puede inducirse por micobacterias no tuberculosas, incluida vacunación con BCG, tras 15 años de ésta sólo el 8% presenta PPD positiva¹⁰. Como la mayoría de los vacunados con BCG proceden de países con una alta incidencia, la historia de vacunación remota con BCG no influirá en la decisión de realizar la PPD ni su interpretación⁹.

Efecto booster

Como la PPD en no infectados no sensibiliza para PPD subsecuentes, su uso periódico es útil para la vigilancia de personas con PPD basal negativa y riesgo de exposición a TB. La hipersensibilidad retardada tras la infección por TB puede atenuarse con los años, dando una PPD falsamente negativa. En esos casos, una segunda PPD (entre una semana y un año después) será positiva, pues la primera funciona como estímulo inmunológico. Esto se denomina efecto estimulador, o en denominación inglesa, *booster*. El *booster* aumentará la detección de ILTB hasta un 22% de los casos¹¹, debiéndose hacer de forma sistemática en inmunodeprimidos. La frecuencia de este efecto es mayor en > 55 años y en los vacunados con BCG¹². Habitualmente, el *booster* se hace una o 2 semanas después de la primera PPD y su interpretación es igual. Las personas que presentan una reacción *booster* positiva deben ser clasificadas como reactivas y no como convertidores.

Otros métodos diagnósticos

Para soslayar los inconvenientes de la PPD (anergia, necesidad de lectura a las 48-72 h, falsos positivos en pacientes vacunados con BCG) se han desarrollado 2 métodos in vitro para detectar la ILTB. Se basan en la liberación de interferón gamma por células T sensibilizadas del paciente al ser expuestas a diversas

Tabla 1. Riesgo relativo de desarrollar tuberculosis activa según la situación clínica

Situación clínica	Riesgo relativo
Silicosis	30
Diabetes mellitus	2-4,1
Insuficiencia renal crónica/ hemodiálisis	10-25,3
Gastrectomía	2-5
Bypass yeyunoileal	27-63
Trasplante renal	37
Trasplante cardíaco	20-74
Carcinoma de cabeza o cuello	16
Uso de corticoides > 15 mg/día de prednisona	7,7 (IC del 95%, 2,8-21,4)
Uso de infliximab	4-20

IC: intervalo de confianza.

Tabla 2. Criterios para considerar positiva a la PPD en función del grupo de riesgo

≥ 5 mm de induración	Entre 5 y 10 mm de induración	≥ 15 mm de induración
Pacientes VIH positivos	Immigrantes recientes (menos de 5 años antes) de países con alta prevalencia de TB	Personas sin factores de riesgo para TB
Contactos recientes con pacientes con TB	Usuarios de drogas por vía intravenosa	
Cambios fibrosos en la radiografía de tórax consistentes con TB previa	Residentes y empleados de los siguientes: prisión, geriátricos, residencias de pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida y residencias de indigentes	
Pacientes con trasplante de órganos y otros pacientes inmunodeprimidos (cualquier inmunodepresor incluidos 15 mg/día de prednisona durante un mes o más)	Personal de laboratorio de micobacteriología	
	Personas con alguna de las siguientes situaciones: silicosis, diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica, leucemia, linfoma, carcinoma de cabeza o cuello o pulmón, desnutrición $\geq 10\%$ del peso ideal, gastrectomía y <i>bypass</i> yeyunoileal	
	Niños menores de 4 años o infantes, niños y adolescentes expuestos a adultos con riesgo alto	

TB: tuberculosis; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

proteínas codificadas por ADN de TB. Los métodos disponibles son el Quantiferon-TB Gold®, que utiliza la técnica de ELISA, y el T-Spot.TB®, que utiliza la técnica ELISpot. La lectura es objetiva y se obtiene el resultado en 12 h¹³.

El T-Spot.TB® es más sensible que la PPD en pacientes inmunodeprimidos (VIH¹⁴, enfermedades hemáticas, niños con desnutrición¹⁵, pacientes con enfermedades reumáticas¹⁶). Sin embargo, en estos grupos, el Quantiferon-TB Gold® aumenta la tasa de resultados indeterminados^{17,18} y puede dar falso positivo tras la administración de la PPD, mientras que esta situación no se produce con el ELISpot que, además, parece ser más sensible¹⁹.

A pesar de los beneficios de estos métodos, no hay acuerdo del momento clínico para su aplicación. Las guías americanas indican su utilización en el reemplazo de la PPD en todas las circunstancias²⁰. En cambio, las guías europeas indican que se realicen estas pruebas en: a) individuos con riesgo aumentado de ILTB que presentan PPD positiva, y b) individuos en los que la PPD disminuye su sensibilidad (p. ej., inmunodepresión)²¹.

Prevención de la progresión de la infección latente por tuberculosis a tuberculosis activa

Detectada una PPD positiva, se buscará la TB activa. Se valorarán los síntomas, las pruebas de imagen y, de ser necesarios, los estudios microbiológicos (cultivo de esputo, orina, hemocultivos, materia fecal) y patológicos. Si se observa una enfermedad activa, el paciente será valorado por un especialista en TB.

Al tener un mayor riesgo de TB activa, los pacientes inmunodeprimidos con ILTB deben recibir tratamiento para ésta (conocido como quimioprofilaxis). Este tratamiento disminuye el riesgo de desarrollar TB activa en cerca del 80%, sin eliminarlo por completo²².

El esquema más recomendado es isoniazida 5 mg/kg/día (máximo 300 mg/día) durante 9 meses^{9,23}. Otras posibilidades incluyen isoniazida 900 mg/2 veces por semana/9 meses, rifampicina 10 mg/kg/día (máximo 600 mg/día) durante 4 meses, rifampicina 5 mg/kg/día más pirazinamida 15-20 mg/kg/día (máximo 2 g) durante 2 meses.

Antagonistas del factor de necrosis tumoral alfa

Los antagonistas del factor de necrosis tumoral (TNF) alfa infliximab, adalimumab y certolizumab han revolucionado el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), pero su uso se ha acompañado de un aumento de reactivación de ILTB, con casos de TB activa grave.

Está recomendado que antes de iniciar este tipo de tratamiento los pacientes sean valorados para el riesgo de ILTB y se excluya una TB activa²⁴ (historia detallada, PPD + *booster* y radiografías de tórax en todos los casos). Si se detecta ILTB se iniciará el tratamiento de la infección y se retrasará el uso de anti-TNF α al menos un mes. El riesgo de TB activa permanece hasta un año tras haber sido tratados con anti-TNF.

Recomendaciones para la prevención de la tuberculosis en personas con tratamiento inmunodepresor

No podemos proporcionar unas indicaciones genéricas para la prevención de la TB en pacientes inmunodeprimidos con enfermedades gastrointestinales. Se precisa una formación médica específica y se debería hacer mediante una revisión sistemática. Aun así, es posible que, dada la variabilidad de las opiniones, no sea posible terminar la tarea.

Aplicar quimioprofilaxis universal con isoniazida a todo paciente con ILTB que reciba inmunodepresores es una actitud basada en datos epidemiológicos sólidos y que está ampliamente sustentada; no obstante, creemos que la aplicación de estas medidas preventivas debe basarse en los datos epidemiológicos locales y que es preciso individualizar cada caso.

Entre las posibles situaciones en las que el gastroenterólogo se enfrentará con este panorama, excluimos los trasplantes de órganos, pues su complejidad supera la de la mera inmunodepresión. Encontraremos sobre todo a pacientes con EII u otras enfermedades.

En caso de EII, las siguientes nos parecen medidas simples, pero importantes:

- Disponer de una PPD basal en todo paciente con diagnóstico de EII, pues es presumible que se requieran inmunodepresores.
- En los PPD positivos no inmunodeprimidos (probablemente punto de corte de 15 mm) y sin otro factor de riesgo de progresión a TB activa, se podría esperar a iniciar el tratamiento de la ILTB al momento en que el paciente requiera inmunodepresores o que aparezca algún otro factor de riesgo para desarrollar TB activa²⁵. En este grupo, los PPD negativo probablemente no requerirían de manera general *booster*, al no recibir aún inmunodepresores.
- En la enfermedad de Crohn, la PPD debe ser parte de las técnicas diagnósticas de inicio.
- La búsqueda y el tratamiento de la ILTB son obligados si el paciente va a recibir tratamiento con agentes biológicos.
- Si el tratamiento inmunodepresor que se le administrará al paciente es mayor de 15 mg de prednisona durante un tiempo prolongado, se debería hacer un cribado y tratamiento de la ILTB.

Bibliografía



- Importante
- Muy importante

■ Epidemiología

1. Veres G, Baldassano RN, Mamula P. Infliximab therapy in children and adolescents with inflammatory bowel disease. *Drugs*. 2007;67:1703-23.
2. Gómez-Reino JJ, Loreto Carmona L, Angel Descalzo M, Biobadaser Group. Risk of tuberculosis in patients treated with tumor necrosis factor antagonists due to incomplete prevention of reactivation of latent infection. *Arthritis Rheum*. 2007;57:756-61.

3. Takeuchi T, Tatsuki Y, Nogami Y, Ishiguro N, Tanaka H, Harigai M, et al. Post-marketing surveillance of the safety profile of infliximab in 5,000 Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2008;67:189-94.
4. Orme IM, Andersen P, Boom WH. T cell response to Mycobacterium tuberculosis. *J Infect Dis*. 1993;167:1481-97.
5. Marks GB, Bai J, Simpson SE, Sullivan EA, Stewart GJ. Incidence of tuberculosis among a cohort of tuberculin-positive refugees in Australia: reappraising the estimates of risk. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162:1851-4.
6. Bates JH, Stead WW. The history of tuberculosis as a global epidemic. *Med Clin North Am*. 1993;77:1205-17.
7. Jick SS, Lieberman ES, Rahman MU, Choi HK. Glucocorticoid use, other associated factors, and the risk of tuberculosis. *Arthritis Rheum*. 2006;55:19-26.
8. ●● Teruel F, Castilla JH. Abordaje de la tuberculosis en atención primaria. Estudio de contactos. *An Sist Sanit Navar*. 2007;30 Supl 2:87-98.
9. ●● Targeted Tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161:S221-47.
10. Slutkin G, Perez-Stable EJ, Hopewell PC. Time course and boosting of tuberculin reactions in nursing home residents. *Am Rev Respir Dis*. 1986;134:1048-51.
11. Moreno S, Blázquez R, Novoa A, Carpena I, Menasalvas A, Ramírez C, et al. The effect of BCG vaccination on tuberculin reactivity and the booster effect among hospital employees. *Arch Intern Med*. 2001;161:1760-5.
12. Sepulveda RL, Ferrer X, Latrach C, Sorensen RU. The influence of Calmette-Guerin Bacillus immunization on the booster effect of tuberculin testing in healthy young adults. *Am Rev Respir Dis*. 1990;142:24-8.
13. Kunst H. Diagnosis of latent TB infection: the potential role of new technologies. *Respir Med*. 2006;100:2098-106.
14. Liebeschutz S, Bamber S, Ewer K, Deeks J, Pathan AA, Lalvani A. Diagnosis of TB in South African children with a T-cell based assay: a prospective cohort study. *Lancet*. 2004;364:2196-203.
15. Chapman AL, Munkanata M, Wilkinson KA, Pathan AA, Ewer K, Ayles H. Rapid detection of active and latent TB infection in HIV-positive individuals by enumeration of mycobacterium TB-specific T cells. *AIDS*. 2002;16:2285-93.
16. Matuulis G, Jüni P, Villiger PM, Gadola SD. Detection of latent tuberculosis in immunosuppressed patients with autoimmune diseases: performance of a Mycobacterium tuberculosis antigen-specific interferon gamma assay. *Ann Rheum Dis*. 2008;67:84-90.
17. Ferrara G, Losi M, Meacci M, Mecugnì B, Piro R, Rversì P, et al. Routine hospital use of a new commercial whole blood interferon-gamma assay for the diagnosis of TB infection. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172:631-5.
18. Madhukar P, Lewinsohn DM. Interferon-Assays for tuberculosis. Is Anergy the achilles' heel? *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172:519-20.
19. Adetifa IM, Lugos MD, Hammond A, Jeffries D, Donkor S, Adeqbola RA, et al. Comparison of two interferon gamma release assays in the diagnosis of Mycobacterium tuberculosis infection and disease in The Gambia. *BMC Infect Dis*. 2007;7:122-30.
20. Mazurek GH, Jereb J, Lobue P, Laderarco MF, Metchock B, Vernon A, et al. Guidelines for using the QuantiFERON-TB Gold test for detecting Mycobacterium tuberculosis infection, United States. *MMWR Recomm Rep*. 2005;54:49-55.
21. National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Tuberculosis: clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control. London: Royal College of Physicians; 2006.
22. Keane J. TNF-blocking agents and TB: new drugs illuminate and old topic. *Rheumatology*. 2005;44:714-20.
23. ● Carmona L, Gómez-Reino JJ, Rodríguez-Valverde V, Montero D, Pascual-Gómez E, Martín Mola E, et al. Effectiveness of recommendations to prevent reactivation of latent TB infection in patients treated with tumor necrosis factor antagonists. *Arthritis Rheum*. 2005;52:1766-72.
24. ●● López-San Román A, Obrador A, Fortún J, Muñoz P, Gassull MA, por el Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa (GETECCU). Recomendaciones sobre tuberculosis y tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal con infliximab. Actualización 2006. *Gastroenterol Hepatol*. 2006;29:81-4.
25. ● Jasmer RM, Nahid P, Hopewell PC. Latent tuberculosis infection. *N Engl J Med*. 2002;347:1860-6.