



## CASO CLÍNICO

# Importancia del escrutinio para tuberculosis previo a la administración de agentes anti-TNF- $\alpha$ en uveítis: a propósito de un caso clínico



Enrique Leopoldo Zaldívar-Orta<sup>a</sup> y Alejandro Rodríguez-García<sup>b,\*</sup>

<sup>a</sup> Residente de Oftalmología, Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud, TEC Salud, Tecnológico de Monterrey, Monterrey, Nuevo León, México

<sup>b</sup> Titular del Servicio de Inmunología Ocular y Uveítis, Instituto de Oftalmología y Ciencias Visuales, Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud, Tecnológico de Monterrey, Monterrey, Nuevo León, México

Recibido el 10 de marzo de 2014; aceptado el 19 de mayo de 2014

Disponible en Internet el 14 de agosto de 2014

### PALABRAS CLAVE

Anti-TNF $\alpha$ ;  
Infliximab;  
Uveítis;  
PPD;  
QuantIFERON-TB

### Resumen

**Introducción:** Se ha registrado en la última década un aumento en la incidencia de reactivación de tuberculosis latente asociada al uso de inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), en particular con el infliximab (Remicade®). Estos agentes biológicos cada vez se emplean con mayor frecuencia para el control inflamatorio de enfermedades inmunes.

**Caso clínico:** Se presenta el caso de un varón de 30 años de edad con diagnóstico de artritis idiopática juvenil (AIJ), quien al iniciar tratamiento con infliximab desarrolló tuberculosis extrapulmonar (intestinal) diagnosticada mediante biopsia de ganglios mesentéricos y epiplón, requiriendo tratamiento antituberculoso. Además presentó inflamación intraocular no asociada a AIJ, atribuida a reactivación de tuberculosis, en forma de vitreítis e inflamación granulomatosa en cámara anterior caracterizada por precipitados retroqueráticos grandes.

**Conclusión:** Es indispensable realizar pruebas de escrutinio para tuberculosis latente antes de iniciar tratamiento con agentes biológicos anti-TNF- $\alpha$ , particularmente con infliximab. Las pruebas que miden la producción de interferón gamma (IFN- $\gamma$ ) in vitro en respuesta a los antígenos tuberculosos son una alternativa a la prueba cutánea clásica con tuberculina (PPD) en la detección de tuberculosis, particularmente en individuos vacunados con el bacilo de Calmette-Guérin (BCG).

© 2014 Sociedad Mexicana de Oftalmología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Todos los derechos reservados.

\* Autor para correspondencia. Instituto de Oftalmología y Ciencias Visuales. Hospital Zambrano-Hellion (1.º piso Oriente), Av. Batallón de San Patricio No. 112. Col. Real de San Agustín, San Pedro Garza García, Nuevo León. C.P. 66278.

Correo electrónico: [immuneye@gmail.com](mailto:immuneye@gmail.com) (A. Rodríguez-García).

**KEYWORDS**

Anti-TNF $\alpha$ ;  
Infliximab;  
Uveitis;  
PPD;  
QuantiFERON-TB

**The importance of tuberculosis screening prior to the administration of anti-TNF- $\alpha$  agents for uveitis: On the purpose of a clinical case****Abstract**

*Introduction:* Over the last decade, there has been an increased in the incidence of latent tuberculosis reactivation associated with the use of anti-tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ), particularly infliximab (Remicade®). Actually, these biologic agents are used more frequently to control the inflammatory response of different systemic immune disorders.

*Clinical case:* We present herein the case of a 30 year-old male with the diagnosis of juvenile idiopathic arthritis (JIA), who developed extrapulmonar (intestinal) tuberculosis diagnosed by mesenteric ganglion biopsy, who required anti-tuberculosis therapy after he was started on infliximab therapy for JIA. Moreover, he developed uveitis unrelated to JIA, but rather attributed to reactivation of tuberculosis in the form of vitritis and anterior chamber granulomatous inflammation characterized by large KPs formation.

*Conclusion:* It is mandatory to perform screening tests for latent tuberculosis before starting treatment with anti-TNF- $\alpha$ , particularly with infliximab. Tests that measure gamma interferon (IFN- $\gamma$ ) *in vitro* in response to tuberculous antigens are an alternative to the classic tuberculin skin test (PPD) to detect active tuberculosis, particularly in individuals vaccinated with the Calmette-Guerin (BCG) bacillus.

© 2014 Sociedad Mexicana de Oftalmología. Published by Masson Doyma México S.A. All rights reserved.

**Introducción**

Los pacientes tratados con terapia anti-factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) presentan un mayor riesgo para desarrollar tuberculosis (TB) activa, y una gran proporción de ellos presentan infección diseminada (TB miliar) y extrapulmonar<sup>1-3</sup>, asociada a una mayor tasa de mortalidad<sup>4</sup>. Por tanto, el escrutinio para TB latente previo al uso de antagonistas del TNF- $\alpha$  es una práctica indispensable para reducir el riesgo de reactivación de la infección por el bacilo *Mycobacterium tuberculosis*<sup>5</sup>.

La prueba estándar con tuberculina cutánea (PPD), en uso desde hace más de 100 años, presenta varias limitaciones. Entre ellas, el potencial de resultados falsos positivos por reactividad cruzada con pacientes que han sido vacunados con el bacilo de Calmette-Guérin (BCG) y otras micobacterias no tuberculosas, así como resultados falsos negativos en pacientes inmunocomprometidos o malnutridos, además de la variabilidad en su interpretación (subjetiva) y la necesidad de una segunda visita por parte del paciente para completar su interpretación<sup>6</sup>. La prueba de tuberculina tiene, a grandes rasgos, una sensibilidad aproximada del 77% y una especificidad variable, que va desde el 59% en pacientes vacunados con BCG hasta el 97% en no vacunados<sup>7</sup>.

Las pruebas que miden la producción de interferón gamma (IFN- $\gamma$ ) por parte de linfocitos T específicos contra la TB, como el QuantiFERON-TB Gold In-Tube (Cellestis Ltd. Carnegie, Australia) y el T-SPOT TB (Oxford Immunotec Ltd. Abingdon, Reino Unido), ofrecen una alternativa para la detección de TB latente<sup>8</sup>.

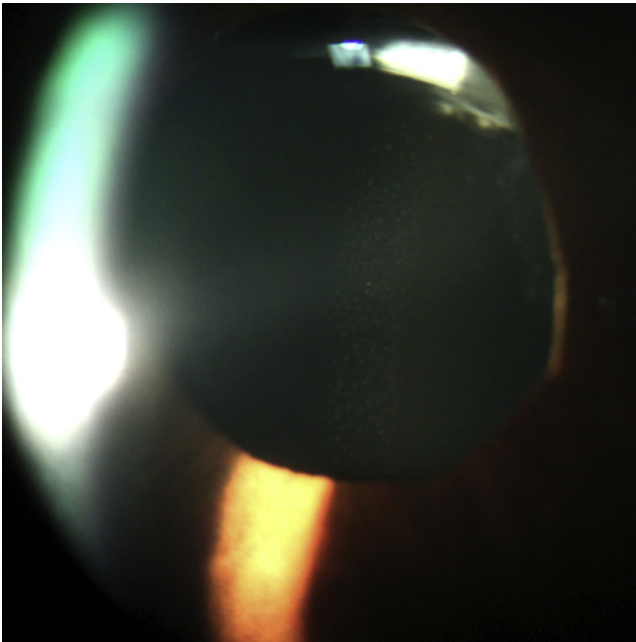
**Caso clínico**

Presentamos el caso de un hombre de 30 años de edad referido a nuestra clínica con diagnóstico de artritis idiopática

juvenil (AIJ) de inicio a los 3 años de edad con afectación de ambas rodillas (oligoarticular), con factor reumatoide negativo y anticuerpos antinucleares positivos. Al momento de su primera consulta en nuestro servicio, el paciente presentaba una uveítis anterior bilateral crónica y avanzada, presumiblemente asociada a AIJ, así como glaucoma secundario a esteroides en el ojo izquierdo que requirió implante de válvula de Ahmed un mes antes de su primera consulta.

El paciente tenía el antecedente de haber sido tratado con infliximab (3 mg/kg por infusión i.v., repetida a las 2 y 6 semanas) como carga terapéutica inicial para su AIJ por historia de hepatotoxicidad al metotrexato. Posterior a dicha administración, presentó TB intestinal diagnosticada mediante biopsia de ganglios mesentéricos y epiplón, la cual mostró una reacción granulomatosa crónica, con necrosis caseificante y tinción positiva de Ziehl-Neelsen.

Al momento de esta primera visita estaba en tratamiento con fluorometolona 0.1% c/2h OD y c/hora OS, ketorolaco c/4h OS y atropina c/noche OS, así como metotrexato 15 mg/semana vía oral. Al examen oftalmológico presentaba una agudeza visual de 20/150 OD, que mejoraba a 20/80 con estenopeco y de cuenta dedos a 30 cm OS. Un fenómeno de Tyndall de 3+ OU, lente intraocular de PMMA de una sola pieza en cámara posterior OU, así como opacidad de la cápsula posterior OD. Se encontró una válvula de Ahmed in situ OS y una presión intraocular de 16 mmHg OD y 7 mmHg OS. Los nervios ópticos presentaban una relación copa/disco de 0.7 OD y 0.8 OS, el vítreo estaba claro y la retina, sin otros hallazgos patológicos. Se diagnosticó uveítis bilateral crónica y glaucoma secundario avanzado OS; estado postimplantación de válvula de Ahmed; pseudofaquia OU con opacidad de cápsula posterior OD. Se realizó una capsulotomía con láser Nd-YAG, mejorando la visión a 20/30 OD (fig. 1). El examen general de orina y la biometría hemática resultaron dentro de límites normales; las pruebas de función hepáticas mostraron una determinación de



**Figura 1** Fenómeno de Tyndall en cámara anterior y precipitados inflamatorios sobre la superficie del lente intraocular en el ojo derecho.

deshidrogenasa láctica de 293 UI/l (alto) y transaminasa glutámico oxaloacética de 41 UI/l (ligeramente alta). La prueba de PPD mostró una induración de 30 mm a las 72 h.

El paciente permaneció estable durante los siguientes 3 meses, cuando presentó disminución de la agudeza visual a 20/60 en OD. Además se encontró celularidad de 4+ y fibrina en la cámara anterior del OD y trazas de células OS. Vitreítis de 4+ OD y 2+ OS. En este momento se encontraba en tratamiento sistémico con azatioprina (100 mg/día). Debido al antecedente de TB intestinal, así como a la prueba positiva de PPD (30 mm de induración), se ordenó una prueba de Quantiferon-TB Gold In Tube, la cual resultó definitivamente positiva, con un resultado de 1.30 IU/l (antígeno TB menos valor nulo). Se solicitó una interconsulta con infectología y se inició tratamiento con rifampicina (150 mg/día), isoniazida (75 mg/día), etambutol (400 mg/día) y pirazinamida

(400 mg/día). A las pocas semanas de iniciado el tratamiento, la agudeza visual mejoró nuevamente a 20/30 OD y la inflamación intraocular se controló por completo. La buena respuesta terapéutica presentada por el paciente a la terapia antituberculosa, junto con los antecedentes de TB intestinal y las pruebas auxiliares diagnósticas positivas (PPD y Quantiferon-TB Gold), nos hicieron presumir que la inflamación intraocular se debió a una reactivación de la TB, en esta ocasión a nivel ocular.

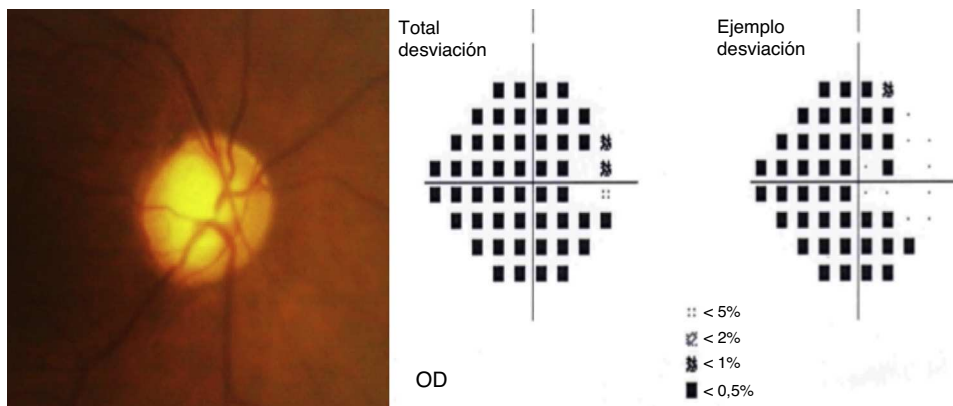
El paciente completó un régimen de 6 meses de tratamiento antituberculoso y posteriormente ha presentado varios episodios de inflamación articular (rodillas) que requirieron del uso de metotrexato (dosis actual de 20 mg/semana) y prednisona (15 mg/día PO). Al último examen oftalmológico se encontraron los nervios ópticos con una relación copa/disco de 0.9 OD y 0.95 OS, con una presión intraocular de 10 mmHg y de 8 mmHg, respectivamente, bajo timolol 0.5% y dorzolamida c/12 h en OD. Su agudeza visual actual es de 20/50 OD y movimiento de manos OS. No ha presentado nuevos episodios de inflamación intraocular. Su campo visual se encuentra severamente deteriorado, lo cual representa su principal problema visual en la actualidad (figs. 2 y 3).

**Discusión**

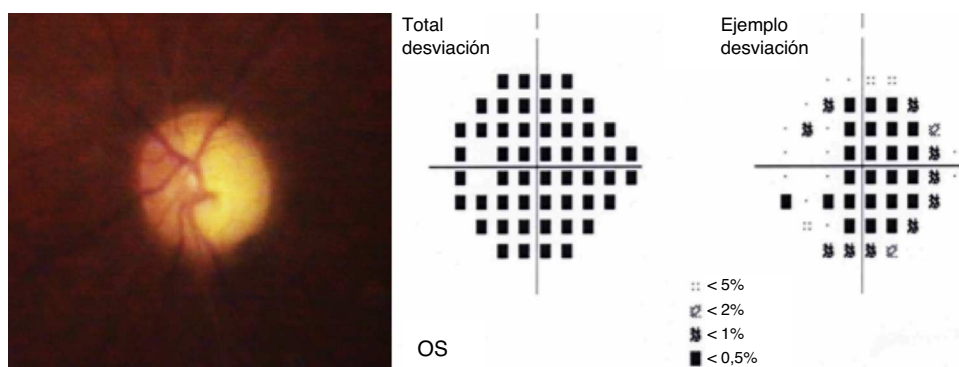
El TNF- $\alpha$  es un factor esencial para la formación de granulomas y su mantenimiento, siendo ambos componentes piezas clave en la defensa del organismo contra el *M. tuberculosis*. La neutralización de esta citoquina durante la TB latente crónica facilita la reactivación de la infección mediante la replicación bacteriana dentro del granuloma<sup>9</sup>.

Gran parte de los casos clínicos de TB que se han registrado posterior al uso de terapias anti-TNF- $\alpha$  son infecciones extra-pulmonares o diseminadas con manifestaciones atípicas, acompañadas por un incremento significativo en la mortalidad<sup>4</sup>. El diagnóstico de TB suele ser más difícil en tales circunstancias<sup>1-4</sup>.

La TB ocular es una de las grandes imitadoras de patologías infecciosas e inflamatorias oculares. Esta capacidad de imitar se debe en parte a la localización de la infección, a la respuesta del huésped y a la virulencia del bacilo de Koch<sup>10</sup>. De entre las varias manifestaciones clínicas de la



**Figura 2** Apariencia del nervio óptico derecho, mostrando una excavación significativa (relación copa/disco de 0.9) y un campo visual severamente afectado por glaucoma secundario avanzado.



**Figura 3** Apariencia del nervio óptico izquierdo, ligeramente borroso por presencia de vitreítis difusa, mostrando una excavación significativa (relación copa/disco de 0.95) y un campo visual severamente deteriorado por glaucoma secundario avanzado.

TB intraocular, la más común parece ser la uveítis posterior, seguida por uveítis anterior, la panuveítis y finalmente la uveítis intermedia<sup>10</sup>.

El uso cada vez más frecuente de agentes biológicos anti-TNF- $\alpha$  como tratamiento de uveítis no infecciosas de origen autoinmune conlleva al riesgo de confusión diagnóstica y/o reactivación de TB ocular, como se ha reportado en múltiples casos de coroiditis serpinginosa<sup>11</sup>. Gupta et al.<sup>12</sup> reportaron una serie de 7 pacientes con características morfológicas de coroiditis serpinginosa en su presentación inicial que progresaron a pesar del tratamiento antiinflamatorio agresivo. Todos estos pacientes tuvieron un diagnóstico confirmado de TB y respondieron adecuadamente al tratamiento antituberculoso.

Los agentes biológicos como los inhibidores del TNF- $\alpha$  han sido usados en solo algunos pacientes con coroiditis serpinginosa<sup>11,12</sup>. Es importante notar que el uso de estos agentes en pacientes con terapia inmunosupresora clásica representa un factor de riesgo mayor para infecciones diseminadas. Al respecto, Cordero-Coma et al.<sup>13</sup> reportaron el caso de un paciente con coroiditis serpinginosa que falleció de TB diseminada después de tratamiento con infliximab. Los autores enfatizan que los pacientes con uveítis bajo tratamiento inmunosupresivo crónico se encuentran en un mayor riesgo de infecciones sistémicas, particularmente aquellos con coroiditis serpinginosa, una enfermedad que frecuentemente se ha relacionado con TB como una posible causa y como un diagnóstico diferencial difícil<sup>13</sup>. Las similitudes clínicas entre estas entidades y la dificultad para hacer el diagnóstico de uveítis causada por TB pueden contribuir al riesgo aumentado de exacerbar una TB no diagnosticada en pacientes con coroiditis serpinginosa tratados con agentes inhibidores del TNF- $\alpha$ <sup>12,13</sup>.

La prueba de Mantoux, mejor conocida como PPD, tiene varias limitaciones, entre ellas el potencial de resultados falsos positivos por reactividad cruzada con pacientes que han sido vacunados con el BCG y otras micobacterias no tuberculosas, así como resultados falsos negativos en pacientes inmunocomprometidos<sup>10</sup>, además de la variabilidad en su interpretación y la necesidad de una segunda visita por parte del paciente para la misma. En el caso presentado aquí el resultado fue definitivamente positivo, con una induración de 30 mm a las 72 h, lo cual no necesariamente implica enfermedad activa, sino la presencia del bacilo. Este dilema se presenta en pacientes vacunados con

BCG, pero también, como fue en este caso, en pacientes con antecedente de enfermedad tuberculosa, motivo por el cual decidimos realizar la prueba de Quantiferon-TB Gold.

Las pruebas de producción de IFN- $\gamma$  in vitro (IGRA, por sus siglas en inglés: *Interferon-Gamma Release Assays*) se basan en la detección de una respuesta mediada por linfocitos-T en contra de antígenos específicos del *M. tuberculosis* (ESAT-6, CFP 10 y/o TB 7.7)<sup>8,14</sup>. Como los antígenos usados en los IGRA son casi exclusivos del complejo *M. tuberculosis* (excepto *M. kansasii*, *M. szlugai*, *M. marinum* y *M. rivadhense*), estas pruebas tienen una menor probabilidad de confusión por una vacunación previa con BCG o exposición a micobacterias no tuberculosas<sup>15,16</sup>.

Actualmente existen 2 plataformas disponibles comercialmente que miden la producción de IFN- $\gamma$  ex vivo tras la estimulación antigénica. Estas son: el QuantiFERON-TB Gold In-Tube (QTF-GIT) test y su predecesor QuantiFERON-TB Gold (Cellestis Ltd, Carnegie, Australia), las cuales miden la concentración de interferón gamma con una técnica de ELISA y T-SPOT TB (Oxford Immunotec Ltd, Abingdon, Reino Unido) que utiliza una técnica de ELISPOT para medir el número de linfocitos T productores de IFN- $\gamma$ <sup>17,18</sup>.

El primero de ellos se desarrolló para sobreponerse al inconveniente de necesitar una muestra de sangre con leucocitos viables que debía ser transportada rápidamente para su procesamiento<sup>17</sup>. En octubre de 2007 fue aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA) el QuantiFERON-TB Gold InTube<sup>14</sup>, el cual utiliza tubos especiales para recolectar la muestra de sangre. Uno de los tubos contiene los antígenos, que consisten en una mezcla de 14 péptidos que representan las secuencias de aminoácidos completas de ESAT-6 y CFP-10, y parte de la secuencia de TB7.7. Los otros 2 tubos sirven como controles negativo y positivo. Las muestras se incuban durante 16-24 h, se separa el plasma y se mide la concentración de IFN- $\gamma$  mediante un método de ELISA<sup>17</sup>. La respuesta se calcula restando la concentración encontrada en el plasma estimulado con los antígenos menos la concentración medida en el plasma no estimulado (nulo).

La prueba de T-Spot TB, aprobada por la FDA en julio de 2008<sup>14</sup>, requiere células blancas periféricas incubadas con materiales de control y 2 mezclas de péptidos, que representan la secuencia entera de aminoácidos de ESAT-6 y CFP-10, respectivamente<sup>18</sup>. Esta prueba usa un ensayo de inmunospot ligado a enzimas (ELISpot) que detecta un incremento en el número de células que secretan IFN- $\gamma$  (representadas

**Tabla 1** Estimaciones y comparaciones de especificidad y sensibilidad de las pruebas de escrutinio para tuberculosis en vacunados y no vacunados con la BCG

Prueba de tuberculosis	Especificidad acumulada (RM) (IC 95%) Vacunados BCG	Especificidad acumulada (RM) (IC 95%) No Vacunados BCG	Sensibilidad acumulada (RM)	IC 95%
PPD	0.59 (0.46-0.73)	0.97 (0.95-0.99)	0.77	0.71-0.82
QTF In-Tube	0.96 (0.94-0.98)	0.99 (0.98-1.00)	0.70	0.63-0.78
T-Spot TB	NA	NA	0.90	0.86-0.93

IC: intervalos de confianza; NA: no analizado; PPD: prueba cutánea de tuberculina; QTF: QuantiFERON; RM: razón de momios; TB: tuberculosis.

Adaptada de Pai et al.<sup>8</sup>.

como puntos en cada pozo de prueba) tras la estimulación con el antígeno comparado con el control (nulo).

La especificidad y la sensibilidad para una prueba de TB son difíciles de analizar, puesto que no existe un «estándar de oro» (valor de referencia) para confirmar TB latente o TB activa con cultivos negativos. Para analizar la sensibilidad de una prueba, generalmente se observa la proporción de resultados positivos entre individuos con una TB activa confirmada mediante cultivos en quienes los resultados de las IGRA deberían ser positivos (verdaderos positivos). De manera similar, para analizar la especificidad se observa la proporción de pruebas negativas entre individuos con una muy baja probabilidad de tener una infección por *M. tuberculosis* (negativos asumidos)<sup>8,16</sup>.

Sin un valor de referencia absoluto, los estimados pueden fluctuar como resultado de diferencias en las poblaciones estudiadas. Las IGRA son pruebas indirectas que miden una respuesta inmunológica y no detectan directamente al organismo causal o componentes del mismo. Por lo tanto, los análisis de sensibilidad en personas con TB activa confirmada pueden no reflejar los mismos estimados de sensibilidad para TB latente.

De acuerdo con las guías clínicas actualizadas (2010) para el uso de IGRA para detectar infecciones por *M. tuberculosis* de los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) de Estados Unidos, la sensibilidad acumulada del QTF-GIT es del 81%<sup>14</sup>. En estudios que la comparan con la prueba cutánea de PPD, es del 83% para QTF-GIT *versus* el 89% para la prueba con tuberculina<sup>15,16</sup>. Los estudios de sensibilidad del T-Spot TB muestran una sensibilidad del 91%, y cuando se compararon contra la prueba de PPD, se encontró una sensibilidad del 90% para el T-Spot y del 89% para la prueba de tuberculina<sup>15,16</sup>.

Se espera que las IGRA tengan una especificidad mayor que la prueba cutánea con tuberculina, porque los antígenos usados son relativamente específicos para *M. tuberculosis* y deberían producir pocos falsos positivos. En los estudios que analizan la especificidad del QTF-GIT se ha encontrado en alrededor del 99%, mientras que en los mismos cohortes, cuando estuvo disponible, la especificidad de la prueba de PPD fue del 85%<sup>15</sup>. En relación al T-Spot, la especificidad es del 88% *versus* 86% del PPD en las mismas cohortes, aunque los estudios de especificidad del T-Spot TB disponible comercialmente son limitados y no separan claramente a los vacunados con BCG de los no vacunados<sup>16</sup>. En una revisión sistemática de 2008, Pai et al.<sup>8</sup> encontraron que los IGRA, en especial el QuantiFERON TB Gold In-Tube, tienen una excelente especificidad que no

está afectada por la vacuna BCG. La prueba de tuberculina cutánea tiene una especificidad alta en poblaciones no vacunadas con BCG; sin embargo, se vuelve muy baja y variable en poblaciones vacunadas, como se muestra en la [tabla 1](#). La sensibilidad de los IGRA y de la prueba de tuberculina no es consistente entre las distintas pruebas y poblaciones, pero parece ser más sensible el T-Spot TB que cualquiera de las otras pruebas ([tabla 1](#)). En cuanto a la especificidad de la prueba de T-Spot disponible comercialmente, solo 2 estudios la han analizado, mostrando una especificidad estimada del 87%<sup>8</sup>.

En nuestro paciente, tanto la prueba con tuberculina cutánea como el QuantiFERON-TB Gold InTube resultaron francamente positivos, si bien este último no se realizó hasta que presentó manifestaciones clínicas oculares sospechosas de TB.

El escrutinio inicial para TB normalmente comprende una historia clínica completa, tele de tórax y una prueba cutánea con tuberculina. El uso del PPD es controversial por su alta tasa de falsos negativos, consecuencia del uso previo de inmunosupresión crónica, así como su baja especificidad en pacientes previamente vacunados con BCG y aquellos infectados con otras micobacterias<sup>10</sup>. Es importante conocer si el paciente se encuentra en tratamiento inmunosupresivo al momento de ordenar los estudios, y en tal caso, qué medicamentos está utilizando, pues la inmunosupresión previa puede alterar negativamente el resultado de estas pruebas. En un estudio de 92 pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, se evaluó el desempeño del QuantiFERON-TB Gold contra la prueba de PPD como cribado previo al uso de terapia anti-TNF- $\alpha$ <sup>15</sup>. Encontraron que en pacientes sin inmunosupresión previa no hubo discrepancias en cuanto al resultado de ambas pruebas. Sin embargo, en pacientes con terapia inmunosupresora (azatioprina o prednisona) al momento de realizar los exámenes, en el 5.7% de los pacientes el QuantiFERON-TB Gold fue positivo y el PPD negativo, mientras que en el 7.2% de los pacientes, el QuantiFERON-TB Gold fue negativo y el PPD positivo. En esta población, solo un paciente había recibido la vacuna BCG, concluyendo que ambos métodos pueden ser utilizados, aunque en pacientes previamente inmunosuprimidos hay una mayor variabilidad en los resultados entre una y otra prueba<sup>15</sup>. En otro estudio de 212 pacientes en Suiza, de los cuales el 71% habían recibido la vacuna BCG y el 81% estaban inmunosuprimidos, se encontró que el QuantiFERON TB Gold fue una mejor herramienta de cribado en pacientes inmunocomprometidos debido a la alta tasa de falsos negativos en la prueba de PPD en estos pacientes<sup>16</sup>.

Se ha observado que una vez iniciado el tratamiento biológico con agentes anti-TNF- $\alpha$ , los resultados de la prueba de Quantiferon parecen no verse afectados<sup>19</sup>.

Existen algunos estudios que mostraron que los IGRA, en particular el T-Spot TB, pueden ser útiles para monitorizar la respuesta al tratamiento antituberculoso<sup>17,18</sup>. La hipótesis es que la respuesta ex vivo del ELISpot identifica linfocitos recientemente activados con memoria efectora inmediata que persisten solo un tiempo limitado en la circulación una vez que el estímulo antigénico desaparece. Por lo tanto, al iniciar el tratamiento habría una disminución en la cantidad de células T productoras de IFN- $\gamma$ <sup>18</sup>.

## Conclusiones

En ausencia de una prueba eficaz para detectar TB latente, las IGRA son una alternativa válida a la prueba cutánea de tuberculina (PPD). Su mayor especificidad y posiblemente mayor sensibilidad la hacen una mejor prueba de primera elección para el escurinio, en particular para pacientes que han sido vacunados con BCG o que han cursado con alguna forma de TB previa.

Cada prueba tiene ventajas y desventajas: la prueba del PPD es más económica, pero requiere una segunda visita para evaluar la reacción cutánea, y es afectada por la vacuna con BCG. La prueba de Quantiferon es más costosa, pero no es interferida por la vacuna con BCG, mostrando una especificidad alta en este grupo de pacientes. Ambas pruebas parecen estar influenciadas por el uso previo de inmunosupresión, aunque el Quantiferon lo es en menor medida. Al no existir un valor de referencia absoluto, quizá sea mejor realizar ambas pruebas, en particular en nuestro medio, donde la vacunación con BCG es casi universal.

Es indispensable realizar estas pruebas a todo paciente candidato al uso de terapia anti-TNF- $\alpha$ , particularmente con infliximab, e iniciar tratamiento profiláctico en los casos conocidos de TB latente, lo cual disminuye significativamente el riesgo de progresión a una enfermedad activa.

Este caso clínico representa un ejemplo de las dificultades diagnósticas y las complicaciones terapéuticas que pueden ocurrir cuando 2 enfermedades causantes de uveítis, como lo son la AIJ y la TB, pueden coexistir en el mismo paciente.

## Financiamiento

Los autores no recibieron patrocinio para llevar a cabo este artículo.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

- Wolfe F, Michaud K, Anderson J, et al. Tuberculosis infection in patients with rheumatoid arthritis and the effect of infliximab therapy. *Arthritis Rheum.* 2004;50:372–9.
- Gardam MA, Keystone EC, Menzies R, et al. Anti-tumor necrosis factor agents and tuberculosis risk: Mechanisms of action and clinical management. *Lancet Infect Dis.* 2003;3:148–55.
- Keane J, Gershon S, Wise RP, 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, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with tumor necrosis factor inhibitors may predispose to significant increase in tuberculosis risk: A multi-center active-surveillance report. *Arthritis Rheum.* 2003;48:2122–7.
- Furst DE, Keystone EC, Fleischmann R, et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* 2009; 69 Suppl 1:2–29.
- Wang L, Turner MO, Elwood RK, Schulzer M, FitzGerald JM. A meta-analysis of the effect of Bacille Calmette Guérin vaccination on tuberculin skin test measurements. *Thorax.* 2002;57:804–9.
- Van Leth F, Borgdorff M. The tuberculin skin test: A critical appraisal of its strengths and limitations KNCV Tuberculosis Foundation. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2011;15:S1–25.
- Pai M, Zwerling A, Menzies D. Systematic review: T-cell-based assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection: An update. *Ann Intern Med.* 2008;149:177–84.
- Raval A, Akhavan-Toyserkani G, Brinker A, Avigan M. Brief communication: Characteristics of spontaneous cases of tuberculosis associated with infliximab. *Ann Intern Med.* 2007;147:699–702.
- Rodriguez A, Asociación Mexicana de Retina. Tuberculosis ocular. En: Rojas Juárez S, Saucedo Castillo A, editores. *Retina y Vitreo.* 2.ª ed México, D.F.: Editorial Manual Moderno; 2012. p. 222–6.
- Rodriguez A. Serpiginous choroiditis. En: Foster S, Vitale AT, editores. *Diagnosis and Treatment of Uveitis.* 2nd ed New Delhi, India: Jaypee Highlights Medical Publishers, Inc.; 2013. p. 1077–89.
- Gupta V, Gupta A, Arora S, Bamberg P, Dogra MR, Agarwal A. Presumed tubercular serpiginous-like choroiditis. Clinical presentations and management. *Ophthalmology.* 2003;110:1744.
- Cordero-Coma M, Franco-Benito M, Mateos-Hernandez A, Calleja-Antolin S, García-Ruiz JM. Serpiginous choroiditis [letter to the Editor]. *Ophthalmology.* 2008;115:1633.
- Centers for Disease Control and Prevention. Updated Guidelines for Using Interferon Gamma Release Assays to Detect *Mycobacterium tuberculosis* Infection – United States, 2010. *MMWR.* 2010;59(No. RR5):2–6.
- Andrisani G, Armuzzi A, Papa A, Marzo M, Felice C, Pugliese D, et al. Comparison of Quantiferon-TB Gold versus Tuberculin Skin Test for Tuberculosis Screening in Inflammatory bowel Disease Patients. *J Gastrointest Liver Dis.* 2013;22:21–5.
- Schoepfer AM, Flogerzi B, Fallegger S, et al. Comparison of interferon-gamma release assay versus tuberculin skin test for tuberculosis screening in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 2008;103:2799–806.
- Carrara S, Vincenti D, Petrosillo N, Amicosante M, Girardi E, Goletti D. Use of a T cell-based assay for monitoring efficacy of antituberculosis therapy. *Clin Infect Dis.* 2004;38:754–6.
- Aiken AM, Hill PC, Fox A, McAdam KP, Jackson-Sillah D, Lugos MD, et al. Reversion of the ELISPOT test after treatment in Gambian tuberculosis cases. *BMC Infect Dis.* 2006;6:66.
- Hatemi G, Melikoglu M, Ozbakir F, Tascilar K, Yazici H. Quantiferon-TB Gold in tube assay for the screening of tuberculosis before and during treatment with tumor necrosis factor alpha antagonists. *Arthritis Res Ther.* 2012;14:R147.